

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ BOTANIKY A EKOLOGIE

---



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Antioxidanty přírodního původu ovlivňující metabolický syndrom

Antioxidants of natural origin influencing metabolic syndrome

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Karlíčková, Ph.D.

Hradec Králové, 2016

Bc. Denisa Dlabajová

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, září 2016

jméno, příjmení

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych touto cestou poděkovala PharmDr. Janě Karlíčkové, Ph.D. za odborné vedení, poskytnutí cenných rad, obětavost a za všestrannou pomoc při vypracování této diplomové práce.

## OBSAH

1. ÚVOD .....	6
2. CÍL PRÁCE .....	8
3. TEORETICKÁ ČÁST .....	9
3.1. Metabolický syndrom .....	9
3.1.1. Definice metabolického syndromu .....	9
3.1.1.1. Definice podle NCEP ATP III, 2001 .....	10
3.1.1.2. Definice podle IDF, 2005 .....	11
3.1.1.3. Harmonizovaná definice metabolického syndromu, 2009 .....	11
3.1.2. Příčiny metabolického syndromu .....	12
3.1.3. Patofyziologie metabolického syndromu .....	12
3.1.3.1. Hypertenze .....	14
3.1.3.2. Dyslipidémie .....	15
3.1.3.3. Obezita a nadváha .....	16
3.1.3.4. Inzulinová rezistence a hyperglykémie .....	17
3.1.4. Diagnostika .....	18
3.1.5. Terapie .....	18
3.2. Rostliny ovlivňující metabolický syndrom – zařazení do systému .....	20
3.3. Rostliny a jejich obsahové látky .....	22
3.4. Přírodní antioxidanty .....	23
A) Extrakty z rostlin .....	23
<i>Caralluma fimbriata</i> .....	23
<i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	24
<i>Momordica dioica</i> .....	25

<i>Myrica rubra</i> .....	26
<i>Pueraria lobata</i> .....	26
<i>Rosmarinus officinalis</i> .....	27
<i>Silybum marianum</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Taraxacum officinale</i> , <i>Peumus boldus</i> ..	28
<b>B) Kulinářské rostliny (rostliny používané jako potraviny)</b> .....	29
<i>Linum usitatissimum</i> .....	29
<i>Lupinus luteus</i> .....	29
<i>Phaseolus vulgaris</i> .....	30
<i>Vaccinium angustifolium</i> .....	31
<i>Vaccinium vitis-idaea</i> .....	31
<i>Camellia sinensis</i> , <i>Phlomis armeniaca</i> , <i>Salvia limbatá</i> , <i>Plantago lanceolata</i> ..	35
Bezkofeinový zelený čaj .....	35
Citrusové plody, <i>Aronia melanocarpa</i> .....	36
Exotické ovoce .....	37
Hroznová jádra .....	43
Katechiny v zeleném čaji .....	43
Rajčatová šťáva .....	45
<b>C) Obsahové látky s antioxidační aktivitou</b> .....	46
Kurkuminoid-piperin .....	46
Resveratrol .....	47
Vitamín E, kyselina lipová .....	48
<b>4. DISKUSE A ZÁVĚR</b> .....	50
<b>5. ABSTRAKT</b> .....	52
<b>6. ABSTRACT</b> .....	53
<b>7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	54
<b>8. POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	57

## 1. ÚVOD

Výskyt nejrozličnějších nemocí celosvětově narůstá, a to zejména v souvislosti s prodlužujícím se věkem a nesprávnou životosprávou. Nedostatečná fyzická aktivita, vysoký příjem kalorické stravy a kouření přináší spoustu negativ, hlavně v souvislosti s nadváhou, hypertenzí a poruchami metabolismu lipidů a sacharidů, což jsou hlavní klíčové faktory vedoucí k rozvoji metabolického syndromu (MS). Studie uvádějí, že oxidační stres způsobený nadprodukcí reaktivních forem kyslíku, hraje důležitou roli ve shlukování metabolických abnormalit a rozvoji MS. <sup>[1, 2, 3]</sup>

Strategie léčby MS zahrnují farmakologické a nefarmakologické možnosti. První z nich je určena pro pacienty s MS a vysokým kardiovaskulárním rizikem, zatímco druhá je ideálním preventivním řešením pro pacienty s hraničními parametry a pro pacienty s nesnášenlivostí farmakologické léčby. Jednou z nefarmakologických možností je právě léčba pomocí přírodních antioxidantů, což jsou redukční činidla přímo působící na oxidační stres. <sup>[1, 4]</sup>

Rostlinná léčba je testována na zvířecích a buněčných modelech, ale i při klinických pokusech se subjekty s MS. V současné době je studium přírodních antioxidantů velmi oblíbené vzhledem k jejich nežádoucím účinkům a popsanému spojení mezi obezitou, kardiovaskulárními změnami a oxidačním stresem, a proto se jedná o dynamickou oblast výzkumu. <sup>[3]</sup>

Biologická odpověď organismu na rostlinnou léčbu je při správné indikaci a dávkování příznivější a podíl nežádoucích vedlejších účinků nebo intoxikací je nižší než při podávání syntetických léčiv. Komplex látek (rostlinný extrakt např. ze *Silybum marianum*, *Plantago lanceolata* apod.) je kvalitativně odlišný od léčby jednotlivými izolovanými látkami. V mnohých případech je vhodnější komplexní působení léčivých látek nacházejících se v droze a na dosažení terapeutického efektu obvykle stačí nižší dávky. Při kombinaci více rostlinných extraktů se synergickým, případně potencujícím účinkem, jsou lepší výsledky jako při podávání vyšší dávky jedné léčivé látky. Fytofarmaka působí na více cílů v organismu a komplexně zasahují do procesů onemocnění různými mechanismy účinku. <sup>[6]</sup>

Potraviny, rostliny a jejich obsahové látky jsou bohatým zdrojem antioxidantů. Důležitou skupinou látek obsažených v rostlinách jsou polyfenoly, které představují nejpočetnější a nejrozšířenější skupinu přírodních látek v rostlinné říši. V potravinách (víno, čaj, káva, kakao, zelenina a obiloviny) bylo nalezeno více než 8000 polyfenolů. Mnohé epidemiologické studie naznačují, že příjem polyfenolů má příznivý vliv na rizikové faktory MS, jako je hypertenze, vysoký krevní cholesterol, obezita a diabetes II. typu. Mechanismy zapojené do kardioprotektivních účinků polyfenolů jsou četné a zahrnují antioxidační, vazodilatační, protizánětlivé, antifibrotické, antiapoptotické a metabolické. <sup>[1, 5]</sup>

Při dlouhodobé fytoterapii je potřeba rostlinné drogy obměňovat, aby nenastala kumulace některých látek a aby se odlišnými složkami zlepšila komplexnost působení. Experimentální a klinické studie ukazují, že velké množství antioxidantů vykazuje široké spektrum účinků při ochraně lidského těla. Některé z nich by však měli být používány s opatrností, protože jejich nadbytek může nepříznivě ovlivnit lidský organismus. <sup>[1, 6]</sup>

## **2. CÍL PRÁCE**

Cílem této diplomové práce je rozšířit poznatky o zdrojích přírodních antioxidantů ovlivňujících metabolický syndrom a vytvořit jejich přehled.



### **3. TEORETICKÁ ČÁST**

#### **3.1. Metabolický syndrom**

Metabolický syndrom je definován jako soubor rizikových faktorů, které se často projevují současně a navzájem se umocňují. Zahrnuje společný výskyt nadváhy nebo obezity abdominálního typu, hypertenze a poruch metabolismu lipidů a sacharidů. Metabolický syndrom může vést k předčasnému rozvoji aterosklerózy, diabetu II. typu a ke kardiovaskulárním onemocněním, především infarktu myokardu a cévní mozkové příhodě. Zvyšuje také riziko vzniku některých nádorů (např. kolorektálního karcinomu, nádorů ledvin, gynekologických nádorů aj.). Ve vyspělých zemích je to jeden z hlavních narůstajících zdravotních problémů populace, kterým je postiženo 20-30 %. V České republice postihuje zhruba třetinu mužů a žen. Výskyt se liší v různých etnických skupinách a celosvětově narůstá, a to zejména v souvislosti s prodlužujícím se věkem, velkým příjmem kalorické stravy, sedavým způsobem života a zvyšováním výskytu obezity. Metabolický syndrom má několik označení např.: Reavenův syndrom, syndrom X, syndrom inzulinové rezistence, hyperplastický syndrom, smrtící čtveřice aj. <sup>[7, 8, 10, 13, 14]</sup>

##### **3.1.1. Definice metabolického syndromu**

Základ pro současnou klinickou definici metabolického syndromu položil v roce 1988 na Americkém diabetologickém kongresu G. M. Reaven. Jako první podal důkazy z experimentálních, klinických i epidemiologických studií o souvislosti inzulinové rezistence a vzniku aterosklerózy a kardiovaskulárních nemocí. Popsal základní soubor faktorů, který tvořila právě inzulinová rezistence, hypertenze, dyslipidémie, tj. vyšší hladina triglyceridů a nižší hladina HDL-cholesterolu. Později byla zjištěna přítomnost malých denzních LDL částic, které jsou velmi aterogenní. S metabolickým syndromem

souvisejí i další rizikové faktory: hyperurikémie, abdominální obezita, albuminurie, vyšší hladina inhibitoru-1 plazminogenového aktivátoru (PAI-1), porušená glukózová homeostáza. [9, 11, 12]

V klinické praxi se používala různá kritéria pro stanovení přítomnosti metabolického syndromu. První mezinárodní definice metabolického syndromu vznikla v roce 1999 z iniciativy Světové zdravotnické organizace (WHO) s cílem poskytnout jednotný nástroj pro výzkum i klinickou praxi. Pro každý rizikový faktor byla stanovena hodnota, která je již považována za patologickou. Vzhledem ke zvyšující se prevalenci docházelo ke zpřísnování parametrů pro definici metabolického syndromu. V roce 2001 byla vytvořena další definice v rámci National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). I přes rozdíly v detailech se shodovaly v základních podmínkách: porucha glukózové tolerance, hypertenze, dyslipidémie a jako jeden z klíčových faktorů byla zařazena obezita. V roce 2005 vznikla definice podle International Diabetes Federation (IDF), kde byl podmínkou výskyt abdominální obezity. Poslední definicí byla tzv. Harmonizovaná definice metabolického syndromu z roku 2009, která je ze všech nejprísnejší a je dodnes používaná českou populací. [9, 11, 13, 14, 19]

### 3.1.1.1. Definice podle NCEP ATP III, 2001

Metabolický syndrom = nejméně 3 z 5 rizikových faktorů

sledovaný parametr	Muži	ženy
abdominální obezita – obvod pasu (cm)	> 102	> 88
triglyceridy (TG) (mmol/l)	≥ 1,7	
HDL-cholesterol (mmol/l)	< 1,0	< 1,3
krevní tlak (TK) (mm Hg)	≥ 130/85	
glykémie nalačno (mmol/l)	≥ 6,1	

[13, 14]

### 3.1.1.2. Definice podle IDF, 2005

Metabolický syndrom = centrální obezita a nejméně 2 další faktory

sledovaný parametr	Muži	Ženy
abdominální obezita – obvod pasu (cm)	≥ 94	≥ 80
triglyceridy (TG) (mmol/l)	≥ 1,7 nebo hypolipidemická léčba	
HDL-cholesterol (mmol/l)	< 0,9 nebo hypolipidemická léčba	< 1,1 nebo hypolipidemická léčba
krevní tlak (TK) (mm Hg)	≥ 130/85 nebo antihypertenzní léčba	
glykémie nalačno (mmol/l)	≥ 5,6 nebo diabetes typu II	

[13, 14]

### 3.1.1.3. Harmonizovaná definice metabolického syndromu, 2009

Metabolický syndrom = nejméně 3 z 5 rizikových faktorů

sledovaný parametr	Muži	Ženy
obvod pasu (cm)	≥ 94 (zvýšené riziko) ≥ 102 (vysoké riziko)	≥ 80 (zvýšené riziko) ≥ 88 (vysoké riziko)
triglyceridy (TG) (mmol/l)	≥ 1,7 nebo hypolipidemická léčba	
HDL-cholesterol (mmol/l)	< 1,0 nebo hypolipidemická léčba	< 1,3 nebo hypolipidemická léčba
krevní tlak (TK) (mm Hg)	≥ 130/85 nebo antihypertenzní léčba	
glykémie nalačno (mmol/l)	≥ 5,6 nebo diabetes typu II	

[9, 14]

### **3.1.2. Příčiny metabolického syndromu**

Hlavní příčinou vzniku metabolického syndromu jsou vlivy prostředí. Typický je nedostatečný pohyb, nadměrný energetický příjem, kouření a stres. Z genetického hlediska je zvýšená pravděpodobnost výskytu u lidí, u kterých někdo z rodičů prodělal v časném věku kardiovaskulární příhodu (otec do 55 let, matka do 65 let), je hypertonik nebo diabetik II. typu. Dodnes není zcela jasné, zda může metabolický syndrom vzniknout i u jedince bez genetických predispozic. Změny související s metabolickým syndromem byly nalezeny na chromosomech 1 a 2. Při sledování jednonukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphisms) byla zjištěna silná asociace přibližně 12 polymorfismů s obezitou a tělesnou distribucí tuku. Současné znalosti nejsou dostačující, proto vyšetření zatím v praxi nelze využít. [7, 9, 12, 14]

### **3.1.3. Patofyziologie metabolického syndromu**

Za patofyziologický podklad metabolického syndromu je obecně považována inzulinová rezistence. Významnou úlohu hraje nepochybně také distribuce a funkce tukové tkáně, zvýšené hladiny cirkulujících volných mastných kyselin, ukládání triglyceridů v kosterním svalu a jaterní tkáni, poruchy metabolismu glukózy a regulace inzulinu. Jednotlivé rizikové faktory se vyvíjejí postupně a u různých jedinců v různém pořadí. Složky syndromu mají vzájemnou vazbu a přítomnost jedné z nich zvyšuje pravděpodobnost vzniku dalších.

Metabolický syndrom je považován za významný prozánětlivý, prokoagulační a proaterogenní stav. U nemocných s metabolickým syndromem byl opakovaně diagnostikován zánět endotelu, který souvisí s endotelovou dysfunkcí a vysokým rizikem pro aterosklerózu. Dysfunkce endotelu se projevuje zvýšenou hladinou cirkulujících adhezivních molekul ICAM (intercellular adhesion molecule, mezibuněčná adhezivní molekula), VCAM (vascular cell adhesion molecule, cévní buněčná adhezivní

molekula), selektinů E a P, endotelinu-1, prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-6) a adipokinů, které jsou produkovány tukovými buňkami. Klesá naopak produkce adiponektinu, který je považován za protektivní faktor v rozvoji aterosklerózy. S endotelovou dysfunkcí také souvisí porucha hemostázy (dysbalance mezi koagulačními a fibrinolytickými procesy), zvýšená hladina von-Willebrandova faktoru, fibrinogenu a solubilního trombomodulinu. Dysregulaci hemostázy způsobuje řada faktorů: aktivace endotelu, hyperaktivita trombocytů, hyperkoagulace a hypofibrinolýza. Snížená fibrinolýza je hlavní poruchou související s inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem a projevuje se zvýšenou hladinou inhibitoru pro plazminogenový aktivátor (PAI-1) a sníženou hladinou tkáňového plazminogenového aktivátoru (t-PA). Nejdostupnějšími a klinicky nejvýznamnějšími markery zánětu endotelu jsou hladina C-reaktivního proteinu, která je spolehlivým ukazatelem aterosklerózy a počet leukocytů, který je rizikovým faktorem pro kardiovaskulární nemoci.

U obézních jedinců dochází ke změnám v regulaci důležitých systémů, které řídí krevní tlak a retenci sodíku: systému renin-angiotensin-aldosteron a systému natriuretických peptidů. U obézních hypertoniků je zvýšená plazmatická reninová aktivita a jsou zvýšené hladiny angiotensinogenu a angiotensinu II. Funkce natriuretických peptidů spočívá v regulaci natriurézy, diurézy a tlumení aktivity systému renin-angiotensin-aldosteron. U jedinců s metabolickým syndromem byly zjištěny jejich snížené hladiny.

Metabolický syndrom je často asociovaný s řadou dalších poruch, jako jsou steatóza jater, cholecystolitiáza, dna, syndrom spánkové apnoe, anxiózně-depresivní poruchy, syndrom polycystických ovarií. Významný je i podíl metabolického syndromu, obezity a inzulinové rezistence na neplodnosti mužů a žen. U mužů byl popsán tzv. obezitou-indukovaný hypogonadismus a snížení hladin testosteronu a SHBG (sex-hormone binding globuline). [9, 11, 13, 14, 19]

### 3.1.3.1. Hypertenze

Za arteriální hypertenzi obecně označujeme opakované zvýšení krevního tlaku nad 130/85 mm Hg, což jinak odpovídá tzv. vysokému normálnímu tlaku. V rámci metabolického syndromu je to nejčastěji se vyskytující faktor. Byly nalezeny společné patogenetické mechanismy současného rozvoje arteriální hypertenze, inzulinové rezistence, obezity a diabetu II. typu. Studovány jsou tzv. kandidátní geny, např. polymorfismy v genech pro glykogenovou syntetázu, pro receptor angiotensinu II, pro receptory PPAR (receptory aktivované peroxisomovými proliferátory). Úlohu v rozvoji arteriální hypertenze hrají: systém renin-angiotensin, zvýšená aktivita sympatického nervového systému, PPAR-receptory, které hrají důležitou úlohu při metabolismu lipidů, v diferenciaci adipocytů, metabolismu glukózy a inzulinu aj.

Interpretace hodnot krevního tlaku závisí na způsobu jeho měření: měření v rámci ambulantní návštěvy pacienta, domácí kontroly krevního tlaku a 24 hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku. Kromě měření tlaku je důležité vyhodnocení celkového kardiovaskulárního rizika pomocí tabulky SCORE (viz. tabulka str. 16) a vyhodnocením poškození cílových orgánů/subklinického orgánového poškození. Léčba musí být vedena individuálně s ohledem na subklinická a orgánová poškození a přidružená onemocnění. Základní režimová opatření zůstávají hlavním předpokladem úspěšné prevence kardiovaskulárních chorob. Pokud jsou nefarmakologická opatření nedostačující, přistupuje se k léčbě farmakologické. [7, 9, 12, 14, 15]

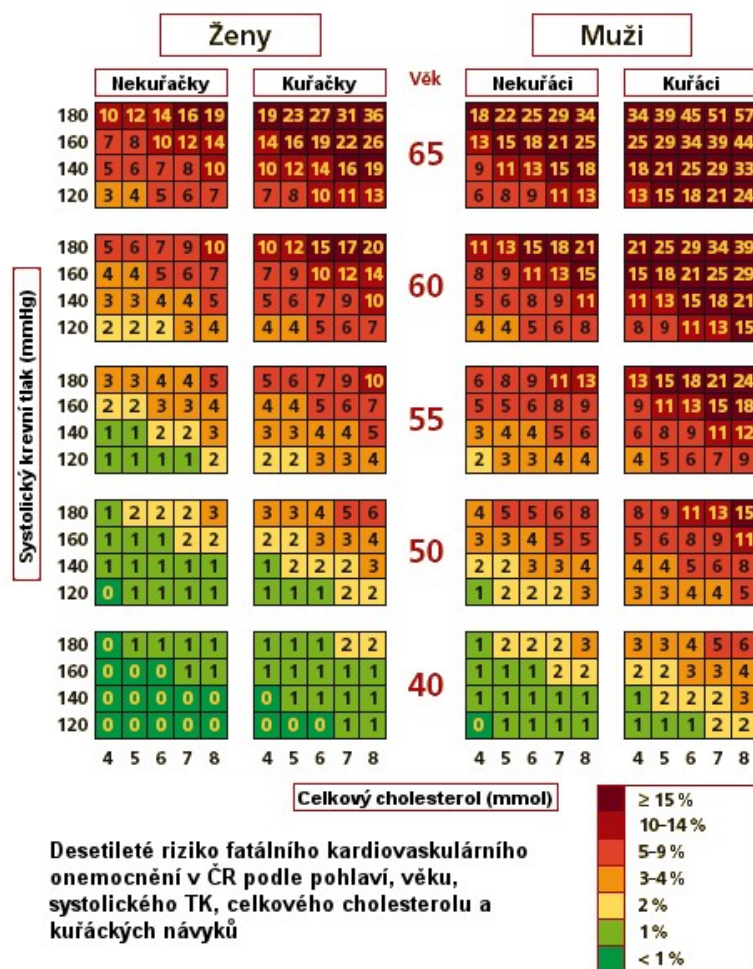
<b>Nefarmakologická léčba hypertenze (změna životního stylu)</b>
snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou
omezení soli na příjem kolem 5-6 g/den
dostatečná tělesná aktivita (30-45 min 3-4x denně)
omezení alkoholu (u mužů do 30 g/den, u žen do 20 g/den)
zanechání kouření
zvýšení konzumace ovoce a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků, nenasycených
vynechání nebo omezení léků podporující retenci sodíku a vody

[9]

### 3.1.3.2. Dyslipidémie

Dyslipidémii u metabolického syndromu charakterizuje zvýšení triglyceridů, apolipoproteinu B, počtu malých denzních LDL částic a snížení hladin HDL-cholesterolu. Za primární poruchu je považována hypertriglyceridémie, která je spojena se zvýšením oxidačního stresu a zvýšením produkce malých denzních LDL částic. Tyto částice snadněji pronikají arteriální stěnou a jsou vysoce aterogenní. V klinické praxi jsou základními vyšetřovanými parametry kromě triglyceridů a HDL-cholesterolu také celkový cholesterol a LDL-cholesterol, zatímco stanovení hladiny apolipoproteinu B se rutinně neprovádí.

Bylo prokázáno, že hypolipidemická léčba (snížení LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu) vede u pacientů s metabolickým syndromem a ischemickou chorobou srdeční ke zpomalení progresu aterosklerózy a redukci počtu kardiovaskulárních příhod, což vede k celkovému zlepšení lipidového profilu. Pokud režimová opatření (změna životního stylu) jsou nedostačující, indikujeme farmakologickou léčbu. Před zahájením hypolipidemické léčby je vhodné opakované stanovení krevních lipidů. Současně se vyšetřují hladiny ALT a CK, aby byla odhalena onemocnění, při nichž je hypolipidemická léčba kontraindikována. Opět je důležité vyhodnocení celkového kardiovaskulárního rizika pomocí tabulky SCORE. [7, 9, 14, 16]



[18]

### 3.1.3.3. Obezita a nadváha

Jedním z kritérií metabolického syndromu je centrální, resp. abdominální obezita, definovaná obvodem pasu. Abdominální typ obezity je považován za vážný rizikový faktor, protože nahromaděný tuk v dutině břišní kolem orgánů tzv. viscerální tuk způsobuje jejich funkční a morfologické poškození, které vede k lipotoxicitě. Přednostní ukládání tělesného tuku v dutině břišní je významnějším rizikem než stupeň nadváhy, proto není součástí metabolického syndromu nadváha či obezita definovaná hodnotami BMI (index tělesné hmotnosti), ale zvětšený obvod pasu. BMI je jednoduchý a dostupný parametr, nerozlišuje však mezi tukovou a netukovou tělesnou



hmotou a nerespektuje distribuci tukové tkáně. Zvýšený obvod pasu sice vyjadřuje abdominální akumulaci tuku, nerozlišuje však mezi subkutánním a viscerálním tukem. Jako další pomocný parametr byl navržen tzv. „hypertriglyceridemický pas“, tj. v kombinaci se zvýšeným obvodem pasu svědčí zvýšená hladina triglyceridů spíše pro viscerální akumulaci tuku a normální hladina triglyceridů pro převahu subkutánního tuku.

Nezbytným předpokladem omezení existujících či budoucích rizik je snížení množství tukové tkáně. Největšího prospěchu je dosahováno redukcí 5-10 % počáteční hmotnosti (redukční strava, pohybová aktivita, kognitivně-behaviorální terapie, chirurgická léčba obezity či farmakoterapie). [7, 9, 14]

### **3.1.3.4. Inzulinová rezistence a hyperglykémie**

Inzulinová rezistence, hyperinzulinémie a hyperglykémie jsou součástí metabolického syndromu. V klinické praxi na základě měření glykémie nalačno, rozlišujeme zvýšenou glykémii, poruchu glukózové tolerance nebo diabetes II. typu. První dvě uvedené jsou někdy označovány jako tzv. prediabetes. Kombinace inzulinové rezistence s poruchou sekrece inzulinu pak postupně vede k manifestaci diabetu II. typu. Stádia prediabetu jsou více či méně ireverzibilní, avšak dojde-li k vyčerpání B-buněk pankreatu a k rozvoji diabetu II. typu, stav je již ireverzibilní. Přítomnost diabetu u osob s metabolickým syndromem mnohonásobně zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních chorob.

Cílem léčby je snížit inzulinovou rezistenci a glykémii včetně glykovaného hemoglobinu. Intenzivní léčba hyperglykémie má největší význam zejména v počátečních fázích onemocnění. U osob s prediabetem jsou základem léčby režimová opatření, pokud je tato léčba nedostatečná, je zvažována farmakoterapie. Lékem první volby je metformin. [7, 9, 14]

### 3.1.4. Diagnostika

Diagnostický přístup k metabolickému syndromu se liší u jedinců a v populacích. Vyhledávání osob s metabolickým syndromem má velký význam jak ve snížení rizika rozvoje kardiovaskulárních nemocí, tak v prevenci rozvoje diabetu II. typu. Stanovení přítomnosti metabolického syndromu podle definice nevyžaduje žádná speciální vyšetření. K diagnóze metabolického syndromu stačí běžná biochemická vyšetření (glykémie, triacylglycerolémie, HDL-cholesterol), stanovení krevního tlaku a změření obvodu břicha. Všechny rizikové faktory, ať jsou či nejsou součástí metabolického syndromu, musí být řádně diagnostikovány a posouzeny. <sup>[12, 17]</sup>

### 3.1.5. Terapie

Terapie je založená na léčbě všech složek metabolického syndromu. Cílem je zejména snížit riziko kardiovaskulárních komplikací a rozvoje diabetu. U jedinců s metabolickým syndromem je rozhodující ovlivnit všechny mechanismy, což znamená zavedení zdravého životního stylu (dieta, fyzická aktivita, psychoterapie - sebedoposilování) a farmakoterapie. Existuje řada léků, především antihypertenziv (diuretika,  $\beta$ -blokátory, blokátory Ca-kanálu, ACE inhibitory, AT1-blokátory), antiobezitik (sibutramin, orlistat) a hypolipidemik (statiny, fibráty), které účinně ovlivní faktory metabolického syndromu a oddálí vznik diabetu II. typu. Zatím neexistuje žádný specifický lék, který by dokázal ovlivnit podstatu nemoci a následně všechny rizikové faktory související s tímto syndromem. <sup>[7, 9, 15, 16, 17]</sup>

Léčebné možnosti pacienta s metabolickým syndromem		
Rizikový faktor	Cíl léčby	Léčebné možnosti
Obezita	snížení hmotnosti o 5-10 %	zvýšená fyzická aktivita, dieta, behaviorální působení, bariatrická chirurgie, orlistat, sibutramin
Inzulinová rezistence	snížení inzulinové rezistence	snížení tělesné hmotnosti
Porucha glukózové tolerance Hyperglykémie nalačno	prevence diabetu	pravidelný pohyb, snížení hmotnosti, metformin
Diabetes mellitus	léčba diabetu	metformin, glitazony, inkretinová léčba, inkretinová analoga, gliptiny, glifloziny, metabolická chirurgie
Dyslipidémie	LDL-cholesterol, triglyceridy, HDL-cholesterol	statiny, fibráty, ezetimib
Hypertenze	kolem 130/80	diuretika, $\beta$ -blokátory, blokátory Ca-kanálu, ACE inhibitory, AT1-blokátory
Protrombotický stav	snížení rizika (SCORE)	tiklopidin, klopidoogrel

[9]

### 3.2. Rostliny ovlivňující metabolický syndrom – zařazení do systému

Tab č. 1

<b>MAGNOLIOPHYTA</b>		
Magnoliopsida		
<i>Magnoliidae</i>		
Laurales		
	Monimiaceae	<i>Peumus boldus</i>
<i>Hamamelididae</i>		
Fagales		
	Myricaceae	<i>Myrica rubra</i>
<i>Dilleniidae</i>		
Theales		
	Theaceae	<i>Camellia sinensis</i>
Ericales		
	Vacciniaceae	<i>Vaccinium angustifolium</i> <i>Vaccinium vitis-idaea</i>
Cucurbitales		
	Cucurbitaceae	<i>Momordica dioica</i>
Malvales		
	Malvaceae	<i>Hibiscus sabdariffa</i>
<i>Rosidae</i>		
Rosales		
	Malaceae	<i>Aronia melanocarpa</i>
Geraniales		
	Linaceae	<i>Linum usitatissimum</i>
Fabales		
	Fabaceae	<i>Lupinus luteus</i> <i>Pueraria lobata</i> <i>Phaseolus vulgaris</i>
<i>Lamiidae</i>		
Gentianales		
	Asclepiadaceae	<i>Caralluma fimbriata</i>
Lamiales		
	Lamiaceae	<i>Phlomis armeniaca</i> <i>Salvia limbata</i> <i>Rosmarinus officinalis</i>
Scrophulariales		
	Plantaginaceae	<i>Plantago lanceolata</i>

<i>Asteridae</i>		
<i>Asterales</i>		
	Asteraceae	<i>Cynara scolymus</i> <i>Silybum marianum</i> <i>Taraxacum officinale</i>

[20, 21, 22, 23, 24]

### 3.3. Rostliny a jejich obsahové látky

Tab. č. 2

Latinský název <i>druhu</i>	Obsahové látky
<i>Aronia melanocarpa</i>	kyselina askorbová, anthocyanové barvivo
<i>Camellia sinensis</i>	koфеin (thein), theophyllin, theobromin, polyfenoly (třísloviny)
<i>Caralluma fimbriata</i>	silice, pregnanové glykosidy, flavonoidové glykosidy, flavony, pregnanové steroidy, steroidní glykosidy, nasycené a nenasycené uhlovodíky, aromatické a nearomatické těkavé sloučeniny, $\beta$ -sitosterol
<i>Cynara scolymus</i>	fenolové kyseliny a alkoholy (kyselina kávová, chlorogenová), seskviterpenové laktony (cynaropikrin), flavonoidy
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	kyselina jablečná, flavonoidy
<i>Linum usitatissimum</i>	estery kyseliny linolové a linolenové, sliz
<i>Lupinus luteus</i>	flavonoidy (genistin, genistein), triterpenový alkohol (lupeol)
<i>Momordica dioica</i>	alkaloidy, steroidy, triterpenoidy, saponiny
<i>Myrica rubra</i>	elagová kyselina, taniny prodelfinidinového typu, anthocyany, flavonoidy (myricetin, myricetrin)
<i>Peumus boldus</i>	alkaloidy (boldin), silice
<i>Phaseolus vulgaris</i>	lektiny (fasin), proteiny, aminokyseliny
<i>Phlomis armeniaca</i>	silice různého typu
<i>Plantago lanceolata</i>	sliz, iridoidní glykosidy (aukubin), flavonoidy, fenolové kyseliny
<i>Pueraria lobata</i>	prenylované isoflavony a koumestany, saponiny, laktony (speciosidy)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	silice (pinen, cineol, camphen, borneol), kyselina rozmarýnová (ester kávové a hydroxydihydrokávové kyseliny)
<i>Salvia limbata</i>	flavony (ladanein, salvigenin), rozmarýnová kyselina
<i>Silybum marianum</i>	flavolignany (silybin, silydianin, silychristin)
<i>Taraxacum officinale</i>	inulin, seskviterpenové laktony, triterpenoidní pentacyklické alkoholy (taraxasterol)
<i>Vaccinium angustifolium</i>	flavonoidy (kvarcetin a jeho glykosidy), epikatechin, katechin procyanidiny
<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	třísloviny, flavonoidy, fenolové glykosidy

[20, 25, 26, 27, 28]

### 3.4. Přírodní antioxidanty

#### A) Extrakty z rostlin

##### Pilotní studie zkoumající účinek extraktu *Caralluma fimbriata* (Asclepiadaceae) na rizikové faktory metabolického syndromu při nadváze a u obézních pacientů: Randomizovaná kontrolovaná klinická studie

#### Cíl

Centrální obezita je klíčovou součástí metabolického syndromu, což je často spojováno s dalšími rizikovými faktory, jako je dyslipidémie, zvýšená hladina glukózy v plazmě a zvýšený krevní tlak. V této studii byl hodnocen účinek extraktu *Caralluma fimbriata* v kombinaci s řízeným příjmem potravy a fyzickou aktivitou při nadváze a u obézních australských pacientů.

#### Plán

Randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie se účastnilo čtyřicet čtyř dospělých ve věku 29-59 let. Kritéria zahrnovala Body Mass Index (BMI) >25 kg/m<sup>2</sup>, nebo obvod pasu u mužů >94 cm, u žen >80 cm. Třicet čtyř účastníků dokončilo studii ve dvanáctém týdnu na klinice Victoria University Nutritional Therapy. Účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Jedné skupině byl podáván extrakt *Caralluma fimbriata* a druhé placebo. Byly orálně podávány 500 mg tobolky dvakrát denně (1 g/den), přísun potravy a cvičení byly sledovány každý týden.

#### Výsledky

Výsledky třiatřiceti účastníků byly analyzovány (experimentální skupina n=16, placebo skupina n=17). Primárním sledovaným parametrem byl pokles v obvodu pasu. Do devátého týdne experimentální skupina ztratila 5,7 cm, ve srovnání se ztrátou pouze 2,8 cm ve skupině s placebem (rozdíl: -2,890; 95 % CI; -5,802-0,023). Po ukončení

výzkumu experimentální skupina ztratila 6,5 cm, placebo skupina 2,6 cm (rozdíl: -3,847; 95 % CI; -7,466-0,228). Index centrální obezity v experimentální skupině se po dvanácti týdnech významně zlepšil. Bylo zaznamenáno celkové snížení o 0,03 ve srovnání s nárůstem 0,01 ve skupině s placebem (rozdíl: -0,033; 95 % CI; -0,064 do -0,002). Byl zjištěn také významný pokles chutnosti (vizuální přitažlivost, vůně, chuť) zkušebního jídla a příjmu sodíku v experimentální skupině ve dvanáctém týdnu ( $p<0,05$ ). Kromě toho bylo po studii pozorováno významné snížení tělesné hmotnosti, BMI, obvodu kyčlí, systolického tlaku, hladiny triglyceridů, celkového tuku a nasycených tuků u obou skupin ( $p<0,05$ ).

## **Závěr**

Suplementace extraktem *Caralluma fimbriata* s kontrolou celkového přísunu potravy a fyzickou aktivitou mohou potenciálně hrát roli při omezování centrální obezity, která je klíčovou součástí metabolického syndromu. Kontrolování přísunu potravy a aktivita zlepšují tělesnou hmotnost a příznivě ovlivňují rizikový metabolický profil. <sup>[29]</sup>

## **Účinky práškovaného extraktu *Hibiscus sabdariffa* (ibišek súdánský, Malvaceae) a preventivní léčba lipidových profilů u pacientů s metabolickým syndromem**

Inzulinová rezistence, obezita, hypertenze a dyslipidémie jsou silně spojeny s metabolickým syndromem, který je považován za reverzibilní klinické stádium před přechodem ke koronárním srdečním onemocněním a diabetu. V současné době byly v klinických studiích i při *in vivo* experimentech prokázány antihypertenzní a hypolipidemické vlastnosti vodného extraktu *Hibiscus sabdariffa* (HSE). Cílem této studie bylo vyhodnotit účinky práškového extraktu *Hibiscus sabdariffa* (HSEP) a uznávanou preventivní léčbu u lipidových profilů jedinců s a bez metabolického syndromu podle kritérií National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Na protokol navazuje randomizovaná studie (T1=preventivní léčba zahrnuje dietu, T2=HSEP, T3=HSEP + preventivní léčba X metabolický syndrom,



jedinci bez metabolického syndromu). Celková denní dávka 100 mg HSEP byla podávána orálně v kapslích po dobu jednoho měsíce. Preventivní léčba byla vybrána v souladu s doporučeními NCEP-ATP III a individuálně nastavena. Celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglyceridy, glukóza, urea, kreatinin, AST, ALT a hladiny v krvi byly stanoveny u všech jedinců před a po ošetření. U pacientů s metabolickým syndromem léčených HSEP se významně snížila hladina glukózy a celkového cholesterolu, zvýšila hladina HDL-cholesterolu a zlepšil poměr TAG/HDL-cholesterol, což je marker rezistence na inzulin (t-test  $p < 0,05$ ). U pacientů s metabolickým syndromem léčených HSEP včetně nařízené diety a také u pacientů bez metabolického syndromu léčených HSEP byl pozorován snížený účinek triglyceridů. Při srovnání absolutních rozdílů mezi léčbou (analýza rozptylu  $p < 0,02$ ) byly zaznamenány výrazné rozdíly celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu a poměru TAG/HDL-cholesterol. Kromě dobře zdokumentovaného hypotenzního účinku *Hibiscus sabdariffa* se navrhuje použití HSEP u osob s dyslipidemií spojenou s metabolickým syndromem. <sup>[30]</sup>

#### **Srovnávací studie antioxidačních potenciálů, inhibičních aktivit klíčových enzymů souvisejících s metabolickým syndromem a protizánětlivá aktivita extraktu listů z různých druhů *Momordica***

Druhy rodu *Momordica* jsou široce rozšířené v teplejších oblastech světa. V této práci byl popsán antioxidační potenciál, inhibice enzymů a protizánětlivé účinky extraktů listů ze tří různých druhů *Momordica*. Studie zkoumala možnou souvislost mezi antioxidačními a enzymově inhibičními vlastnostmi extraktů a jejich celkový obsah fenolů a flavonoidů. Protizánětlivá aktivita byla testována za použití karagenanem vyvolaného otoku tlapky. Byla zjištěna zvýšená antioxidační aktivita u volně rostoucích druhů, která je srovnatelná s komerčními odrůdami. Extrakt z listů *Momordica dioica*, momordica dvoudomá, Cucurbitaceae (200 mg/kg) představuje významnou protizánětlivou aktivitu u karagenanem vyvolaného otoku tlapky u potkanů Wistar ve srovnání s indomethacinem (10 mg/kg). Obsah flavonoidů a celkových

fenolových sloučenin by mohl významně souviset s antioxidační a enzymově inhibiční aktivitou. Byly identifikovány hlavní bioaktivní látky fenolových kyselin a flavonoidů, jako je kyselina gallová, kyselina chlorogenová, kyselina kávová, kyselina ferulová, kyselina ellagová, katechin, rutin, kvercetin a jiné. Výsledky naznačují, že volně rostoucí druhy *Momordica* vykazují vyšší antioxidační potenciál a protizánětlivé účinky než komerční druhy, které by mohly být testovány jako kandidáti proti oxidativním a zánětlivým patologickým procesům. <sup>[31]</sup>

### **Red bayberry extrakt zabraňuje metabolickým poruchám vyvolaným vysokým obsahem tuku u C57BL/6 myši**

Red bayberry je plodem *Myrica rubra* (Lour.) Sieb. et Zucc. (voskovník červený, Myricaceae). Používá se jako potravina a nutraceutikum ve východoasijských zemích. Studie zkoumala, zda extrakt red bayberry (RBE) má antimetabolický účinek na C57BL/6 myši krmené vysokým obsahem tuku (HFD). Extrakt obsahoval vysoké množství polysacharidů a polyfenolů. C57BL/6 myši byly rozděleny do tří skupin: s dietou, HFD nebo HFD s 1% (w/w) RBE. Výzkum byl prováděn po dobu osmi týdnů. Výsledky ukázaly, že extrakt RBE zablokoval přírůstek tělesné hmotnosti, zlepšil toleranci glukózy a inzulinovou rezistenci, a snížil triacylglycerol v séru a játrech. RBE inhiboval expresi mRNA jaterní X receptor (LXR)  $\alpha$  a jeho cílové geny a zvýšil peroxisomovým proliferátorem aktivovaný receptor (PPAR)  $\alpha$  a jeho cílové geny. Studie naznačují, že by extrakt RBE mohl plnit úlohu v prevenci poruch látkové výměny u C57BL/6 myši indukovaných HFD, prostřednictvím inhibice LXR $\alpha$  a aktivace PPAR $\alpha$  signalizace. <sup>[32]</sup>

### **Studium účinku puerarinu *in vitro* proti metabolickému syndromu**

Puerarin je isoflavon extrahovaný z čínské rostliny, *Pueraria lobata* (Wild). Ohwi, puerarie laločnatá, Fabaceae. Bylo popsáno, že má komplexní farmakologický účinek při léčbě diabetu a kardiovaskulárních chorob. Cílem této studie bylo propojit

rozmanité účinky puerarinu a najít společné základní mechanismy. Byl zkoumán účinek puerarinu na základě klíčových patogenních faktorů metabolického syndromu, které zahrnují obezitu, diabetes typu II a kardiovaskulární onemocnění. V poslední době velké množství důkazů ukazuje, že jde o složitou souhru mezi inzulinovou rezistencí, adipocyty a endoteliální dysfunkcí, což spojuje abnormality metabolického syndromu. Výsledky této studie ukazují, že by puerarin mohl zesílit inzulinem indukovanou diferenciaci preadipocytů, podporovat vychytávání glukózy adipocyty, které bylo vyvolané inzulinovou rezistencí s vysokým obsahem glukózy, zabránit TNF $\alpha$ -indukovanou apoptóze a zabránit ztrátě životaschopnosti endotelových buněk. Bylo zjištěno, že tyto účinky pravděpodobně podporují expresi PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) a částečně inhibují abnormální TNF $\alpha$ -indukovanou akumulaci endotelových buněk bez přítomnosti intracelulárních iontů vápníku. Celkově lze říci, že studie potvrzuje farmakologické působení puerarinu na patogenezi metabolického syndromu poskytuje nový pohled na mechanismus jeho účinku. <sup>[33]</sup>

### **Rozmarýn lékařský (*Rosmarinus officinalis*, Lamiaceae) jako potenciální terapeutická rostlina metabolického syndromu: přezkoumání**

Metabolický syndrom je definován jako komplexní koexistence kardiometabolických rizikových faktorů, jako je hyperglykémie, dyslipidémie, zánět, abdominální obezita, koagulopatie a hypertenze, které zvyšují riziko vzniku diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. V poslední době roste zájem o využití rostlin a přírodních látek v prevenci a léčbě onemocnění. Velký počet publikovaných článků se zaměřil na toto téma. *Rosmarinus officinalis* L. je bohatým zdrojem fenolových látek, které mají výrazné antioxidační, protizánětlivé, hypoglykemické, hypolipidemické, hypotenzní, antiaterosklerotické, antitrombotické, hepatoprotektivní a hypocholesterolemické účinky. Cílem tohoto přezkoumání je poukázat na zajímavé farmakologické účinky rozmarýnu, jeho účinných látek a související mechanismy při řízení metabolického syndromu, které jsou dokumentovány v *in vitro* a *in vivo* studiích. *In vivo* studie byly prováděny na potkanech a myších. Orálně jim byl podáván

vodný nebo ethanolový extrakt převážně z listů, stonků nebo z celé části rostliny. *In vitro* studie byly prováděny na buněčných kulturách, buněčných liniích adipocytů aj. Aplikován byl vodný nebo methanolový extrakt listů nebo celé části rostliny. Studie prokázaly, že extrakty rozmarýnu a hlavní fenolové složky mají prospěšné účinky na diabetes, obezitu, kardiovaskulární onemocnění a metabolický syndrom. Účinky jsou spojené s modulací enzymů, různých kritických signálních drah, transkripčních faktorů a expresí klíčových genů. I přes mnoho důkazů je potřeba více klinických studií u lidí k potvrzení účinnosti a bezpečnosti fenolových sloučenin rozmarýnu. <sup>[34]</sup>

#### **In vitro inhibiční potenciál *Cynara scolymus*, *Silybum marianum*, *Taraxacum officinale* a *Peumus boldus* na klíčové enzymy související s metabolickým syndromem**

Boldocynara® je doplněk stravy složený z rostlin *Cynara scolymus* (artyčok zeleninový, Asteraceae), *Silybum marianum* (ostropestřec mariánský, Asteraceae), *Taraxacum officinale* (pampeliška lékařská, Asteraceae) a *Peumus boldus* (boldovník vonný, Monimiaceae), který se používá k podpoře funkce jater a žlučníku. V této studii byl zkoumán *in vitro* inhibiční potenciál doplňku Boldocynara® a jeho jednotlivých extraktů na klíčové enzymy související s metabolickým syndromem. Extrakt *Peumus boldus* vykazoval výraznou inhibiční aktivitu  $\alpha$ -glukosidasy (80 % inhibice, 100  $\mu$ g/ml, IC<sub>50</sub>: 17,56  $\mu$ g/ml). Rostlina *Silybum marianum* mírně inhibovala aktivitu pankreatické lipasy (30 %, 100  $\mu$ g/ml), zatímco *Cynara scolymus* vykazovala mírnou inhibiční aktivitu angiotensin konvertujícího enzymu (31 %, 100  $\mu$ g/ml). Kombinace extraktů měla střední až slabé účinky na testované enzymy. Výsledky dokazují určitý mírný potenciál potravinového doplňku Boldocynara® a jeho jednotlivých složek v prevenci metabolických poruch. <sup>[35]</sup>

## **B) Kulinařské rostliny (rostliny používané jako potraviny)**

### **28-denní doplněk stravy s lněným semínkem zlaté barvy zlepšuje biochemické a oxidační parametry u pacientů s metabolickým syndromem**

Byly zkoumány účinky suplementace lněným semínkem zlaté barvy (*Linum usitatissimum*, len setý, Linaceae) po dobu 28 dnů na antropometrické parametry, krevní tlak, biochemické a oxidační parametry u pacientů s metabolickým syndromem. Dvacet pacientů s metabolickým syndromem a dvacetčtyři zdravých dobrovolníků konzumovalo 40 g lněných semínek denně po dobu 28 dnů. Antropometrické měření, měření krevního tlaku a vzorky krve byly odebrány nalačno před a po suplementaci. Biochemické testy prokázaly významné snížení lipidů a glukózy na úrovních srdce, jater a ledvin. Bylo prokázáno významné snížení oxidačních parametrů ( $p < 0,05$ ) v oxidačním poškození lipidů a proteinů a významné zlepšení ( $p < 0,05$ ) v enzymatické a neenzymatické antioxidační obraně. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v antropometrických parametrech, krevním tlaku, vyšetření moči a poškození DNA. Lněné semínko lze použít jako doplněk při léčbě u pacientů s metabolickým syndromem, neboť zlepšuje biochemické a oxidační parametry. <sup>[36]</sup>

### **Prospěšné role *Lupinus luteus* (lupina žlutá, Fabaceae) a změny životního stylu vedoucí ke zvládnutí metabolického syndromu: Případová studie**

Metabolický syndrom je skupina rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, včetně obezity, hypertenze, dyslipidémie a hyperurikémie. Muž ve věku 43 let s obezitou, hypertenzí, hypercholesterolemií, hyperurikémií a mírnou jaterní dysfunkcí. *Lupinus luteus* a terapeutické změny v životním stylu byly navrženy v daném případě po dobu šesti měsíců. Mnohé studie dokazují, že lidé, kteří jedí pravidelně luštěniny mají nižší pravděpodobnost rizika obezity. *Lupinus luteus* obsahuje 30 až 35 % bílkovin, 30 % vlákniny, 3-10 % sacharidů a 6 % tuků. Lupina obsahuje vysoké procento makroprvků, jako je fosfor, vápník a hořčík, jakož i stopové prvky, jako je

zinek, měď, chrom a kobalt. Lupina také obsahuje antinutriční faktor včetně nestrávitelných oligosacharidů, inhibitorů amylázy, inhibitorů trypsinu, chinolizidonové alkaloidy, třísloviny a lektiny. Kromě toho, lupina se vyznačuje absencí fytoestrogenů, nízkou úrovní sodíku a nízkým glykemickým indexem. Tělesná hmotnost, index tělesné hmotnosti (BMI), krevní tlak, celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglycerol, kyselina močová a alanintransaminasa se značně snížily o 26,85 %; 26,95 %; 13 %; 53,84 %; 57,84 %; 36,14 %; 47,58 % a 61,62 %. Hodnota HDL cholesterolu se výrazně zvýšila o 30,77 %. Současné výsledky naznačují, že podávání *Lupinus luteus* a terapeutické změny v životním stylu jsou dobrou intervencí pro prevenci a léčbu metabolického syndromu. <sup>[37]</sup>

**Dietní strava s extraktem *Phaseolus vulgaris* (fazol obecný, Fabaceae) zmírňuje vyvolanou obezitu, inzulinovou rezistenci, jaterní cirhózou a mění složení střevní mikrobioty u myši**

*Phaseolus vulgaris* může snižovat chuť k jídlu, tělesnou hmotnost a množství střevní mikrobiální flóry. Bylo prokázáno, že přispívá k ovlivnění obezity, diabetu typu II a nealkoholickému ztukovatění (steatóze) jater. Tato studie byla provedena s cílem zkoumat dopad extraktu *Phaseolus vulgaris* (PVE) na obezitu a obezitu spojenou s metabolickým syndromem a určit, zda ochranné účinky PVE byly spojeny s modulací střevní mikrobioty. C57BL/6J myši byly krmeny nízkotučnou stravou, stravou s vysokým obsahem tuku nebo stravou s vysokým obsahem tuku doplněnou PVE 50 mg/kg. Složení střevní mikrobioty bylo analyzováno 16S rDNA sekvenováním. Výsledky ukázaly, že léčba PVE snížila tělesnou hmotnost, zlepšila jaterní steatózu a inzulinovou rezistenci u myši krmených vysokým obsahem tuku. Podávání PVE zvýšilo relativní hojnost *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* a *Akkermansia*. Závěrem lze říci, že PVE chrání před vyvolanou obezitou, inzulinovou rezistencí, steatózou jater a tyto příznivé účinky PVE byly spojeny s modulací střevní mikrobioty. <sup>[38]</sup>

### **Konzumace brusnice úzkolisté (*Vaccinium angustifolium*, Vacciniaceae) zlepšuje zánětlivý stav u modelu obézních Zucker potkanů s metabolickým syndromem**

Metabolický syndrom je hlavním problémem veřejného zdraví ve Spojených státech. Pro metabolický syndrom je charakteristický chronický zánět, což vede k výrazně vyššímu riziku vzniku diabetu typu II a kardiovaskulárním nemocem.

Studie zkoumala schopnost stravy obohacené o volně rostoucí borůvky zlepšit prozánětlivý stav spojený s metabolickým syndromem u obézních potkanů Zucker (OZR). Byly zkoumány cirkulující hladiny klíčových zánětlivých markerů a jejich exprese v játrech a břišní tukové tkáni. Ve studii srovnávali 2 typy Zucker potkanů (OZR a LZR), kteří byli krmeni 8% extraktem z borůvek po dobu 8 týdnů.

U OZR měla konzumace borůvek za následek snížení plazmatických koncentrací tumor nekrotizujícího faktoru (TNF- $\alpha$ ) (-25,6 %,  $p < 0,05$ ), interleukinu (IL-6) (-14,9 %,  $p < 0,05$ ) a C-reaktivního proteinu (CRP) (-13,1 %,  $p < 0,05$ ) a zvýšenou koncentraci adiponektinu (+21,8 %,  $p < 0,05$ ). Kromě toho, exprese IL-6, TNF- $\alpha$  a nukleárního faktoru (NF- $\kappa$ B) byla snížena jak v játrech (-65 %, -59 % a -25 %, v uvedeném pořadí), tak v břišní tukové tkáni (-64 %, -52 % a -65 %), zatímco exprese CRP byla snížena pouze v játrech (-25 %). V břišní tukové tkáni byly pozorovány podobné výsledky také u LZR po konzumaci divokých borůvek. Byla snížena exprese NF- $\kappa$ B, CRP, IL-6 a TNF- $\alpha$  (-24 %, -16 %, -21 % a -50 %) v játrech a zvýšena exprese adiponektinu (+25 %).

Výsledky této studie ukazují, že konzumace divokých borůvek vykazuje celkový protizánětlivý účinek u OZR s metabolickým syndromem. <sup>[40]</sup>

### **Příznivé účinky brusinek (*Vaccinium vitis-idaea*, brusinka, Vacciniaceae) při prevenci obezity a souvisejících komplikací: Metabolický syndrom a diabetes mellitus**

V posledních letech se obezita, metabolický syndrom a diabetes mellitus stávají epidemií a to jak v rozvinutých, tak v rozvojových zemích. Nedávné experimentální a klinické studie vedly k zájmu o možné zdravotní výhody konzumace brusinek, což nejspíš souvisí s fytochemickým složením tohoto ovoce. Brusinky zlepšují dyslipidémii, hyperglykémie a oxidační stres u jedinců s metabolickým syndromem. Tento článek se

zaměřuje na nedávné zjištění týkající se blahodárných účinků brusinek na obezitu a metabolický syndrom, a diskutuje o jejich potenciálních mechanismech působení. V článku jsou uvedené i antiobezitní a antidiabetické účinky bioaktivních látek identifikovaných v brusinkách a účinky brusinek na diabetické a obezní zvířecí modely a lidské subjekty. Výsledky studií prokazují, že brusinky zlepšují inzulinovou rezistenci a lipidový profil v plazmě, snižují dietou indukovaný přírůstek hmotnosti a viscerální obezitu a snižují krevní markery oxidačního stresu. Brusinky by mohly být účinnou a bezpečnou součástí potravin určených pro osoby s metabolickými komplikacemi. <sup>[39]</sup>

### Obsahové látky brusinek

Bioaktivita brusinek	Celkový obsah (mg/100 g čerstvé váhy)
Flavan-3-ol monomery a dimery	7-33
(-)-epikatechin	
(+)-epikatechin	
(-)-katechin	
(+)-katechin	
Proanthocyanidiny	133-367
Anthocyaniny	13-171
Cyanidin 3- <i>O</i> -galaktosidy	
Cyanidin 3- <i>O</i> -arabinosidy	
Peonidin 3- <i>O</i> -galaktosidy	
Peonidin 3- <i>O</i> -arabinosidy	
Hydroxybenzoové kyseliny	503-602
Benzoová kyselina	
<i>p</i> -hydroxybenzoová kyselina	
<i>o</i> -hydroxybenzoová kyselina	
Hydroxyskořicové kyseliny	8,8-25
<i>p</i> -kumarová kyselina	
Kávová kyselina	



Ferulová kyselina	
Sinapová kyselina	
Terpeny	65-125
Ursolová kyselina	
Cis-3- <i>O</i> - <i>p</i> -hydroxyskořicová ursolová kyselina	
Trans-3- <i>O</i> - <i>p</i> -hydroxyskořicová ursolová kyselina	
Flavonoidy	20-40
Kvercetin	
Myricetin	
Kempferol	
Kvercetin 3- <i>O</i> -galaktosid	
Askorbová kyselina	11-27

[39]

**Prospěšné účinky brusinek u pacientů s metabolickým syndromem a diabetem II. typu**

Studie	Subjekt	Dávka a podání	Účinek
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie	36 pacientů s metabolickým syndromem	Brusinkový džus, 480 ml/denně 8 týdnů	Významné zvýšení antioxidační kapacity plazmy, snížení ox-LDL a malondialdehydu
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie	16 mužů a 14 žen s diabetem II. typu	Brusinkový prášek, 500mg kapsle, 3 kapsle denně 12 týdnů	Snížení LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie	58 mužů s diabetem II. typu	Brusinkový džus, 240 ml/denně 12 týdnů	Snížení glukózy a apoB v séru, zvýšení apoA-1 a aktivity PON-1 (paraoxonasa 1) v séru
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie	56 pacientů s metabolickým syndromem	Brusinkový džus, 700ml/ denně 60 dní	Zvýšení adiponektinu a kyseliny listové a snížení homocysteinu a snížení lipoperoxidace a úrovně oxidace bílkovin

[39]

### **Fenolický obsah, antioxidační kapacita a inhibiční aktivita příslušných enzymů bylinných čajů z východní Anatolie proti metabolickému syndromu**

Šest tradičních bylinných čajů z Anatolie v Turecku byly zkoumány kvůli jejich potenciálu potlačit metabolický syndrom. Hydrofilní lyofilizované extrakty těchto bylinných čajů vykazovaly srovnatelné nebo vynikající úrovně fenolových sloučenin a antioxidační kapacity (stanovení antioxidační aktivity na principu redukce železitých komplexů (FRAP metoda) a stanovení eliminace kyslíkových radikálů na principu zhášení fluorescence (ORAC metoda)) vůči dostupnému černému čaji (*Camellia sinensis*, čajovník čínský, Theaceae) a mnoha jiným bylinným čajům. Všechny čaje úspěšně potlačily aktivitu klíčových enzymů souvisejících s metabolickým syndromem:  $\alpha$ -amylasy,  $\alpha$ -glukosidasy, pankreatické lipasy a angiotensin konvertujícího enzymu. *Phlomis armeniaca* (sápa, Lamiaceae), *Salvia limbata* (šalvěj, Lamiaceae) a *Plantago lanceolata* (jitrocel kopinatý, Plantaginaceae) vykazovaly slabé inhibiční účinky  $\alpha$ -amylasy a výraznou inhibiční aktivitu  $\alpha$ -glukosidasy, což naznačuje potenciální antidiabetické vlastnosti. *Plantago lanceolata* vykazoval výraznou inhibiční aktivitu vůči pankreatické lipase. Tato studie naznačuje potenciální antidiabetické a antiobezitní vlastnosti bylinného čaje *P. lanceolata* a podporuje jeho tradiční antidiabetické použití.

[41]

### **Bezkofeinový extrakt zeleného čaje zlepšuje hypertenzi a inzulinovou rezistenci v modelu potkana s metabolickým syndromem**

#### **Souvislosti**

Oxidační stres a endoteliální dysfunkce jsou úzce spojeny s hypertenzí a inzulinovou rezistencí u metabolického syndromu. Je sporné, zda extrakt ze zeleného čaje (GTE) může snižovat krevní tlak. U bezkofeinového GTE se předpokládá, že ve srovnání s katechiny má silný antioxidační účinek a snižuje krevní tlak. Bylo zkoumáno, zda bezkofeinový GTE může zmírnit hypertenzi a inzulinovou rezistenci

zlepšením endoteliálních dysfunkcí a snížením oxidačního stresu v modelu potkana s metabolickým syndromem.

## **Metody a výsledky**

Dvacet třináct týdnů starých OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) potkanů s metabolickým syndromem bylo náhodně rozděleno do dvou skupin. Jedné z nich byl podáván fyziologický roztok (OLETF; n=10) a druhé bezkofeinový GTE (25 mg/kg denně, GTE-OLETF; n=10). Testy tolerance intraperitoneální glukózy a měření krevního tlaku byly provedeny ve třináctém a pětadvacátém týdnu. Bezkofeinový GTE významně snížil krevní tlak (OLETF vs. GTE-OLETF;  $130 \pm 7$  vs.  $121 \pm 3$  mmHg,  $p=0,01$ ), hladinu glukózy na lačno/2 hodiny po jídle ( $141 \pm 18/159 \pm 13$  vs.  $115 \pm 7/132 \pm 16$  mg/dl,  $p=0,009/0,002$ ) a hladinu inzulinu ( $4,8 \pm 2,3$  vs.  $2,4 \pm 1,3$  ng/ml,  $p<0,001$ ). Bezkofeinový GTE výrazně snížil tvorbu reaktivních forem kyslíku, tvorbu a aktivitu NADPH oxidasy, a zlepšil u OLETF potkanů na endotelu závislou relaxaci v hrudní aortě. Bezkofeinový GTE potlačil expresi P47 a p22phox (podjednotek NADPH oxidázy), což bylo viditelné po imunohistochemickém barvení a stimuloval fosforylaci endoteliální syntázy oxidu dusnatého a Akt kinasy v imunoblottingu z aorty.

## **Závěr**

Bezkofeinový GTE snižuje tvorbu reaktivních forem kyslíku, aktivitu NADPH oxidasy a stimuluje fosforylaci Akt kinasy a endoteliální syntázy oxidů dusnatého v aortě modelu potkana s metabolickým syndromem, což zlepšilo endoteliální dysfunkci a inzulinovou rezistenci s následným snížením krevního tlaku. <sup>[42]</sup>

## **Účinky šťávy z citrusových plodů na biomarkery oxidačního stresu u pacientů s metabolickým syndromem**

Biologicky aktivní látky obsažené v mnoha potravinách mohou být úspěšně a bezpečně použity k úpravě různých buněčných funkcí a mohou mít vliv na oxidační stres. Cílem této studie bylo analyzovat účinek šťávy z citrusových plodů (95 % s 5 % extraktu *Aronia melanocarpa*, temnoplodec černý, Malaceae)) na biomarkery

oxidačního stresu u pacientů s metabolickým syndromem ve srovnání se zdravými jedinci. Do studie bylo zařazeno 20 zdravých dobrovolníků a 33 pacientů s metabolickým syndromem. Osmnáct pacientů konzumovalo denně 300 ml šťávy z citrusů po dobu 6 měsíců a 15 pacientů konzumovalo 300 ml placebo nápoje. Kontrolní skupina konzumovala šťávu z citrusových plodů. Před začátkem konzumace a po uplynutí 6 měsíců byly stanoveny následující parametry: 15-isoprostan F2, 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), redukovaný a oxidovaný glutathion (GSH/GSSH), karbonylové skupiny a oxidované LDL (ox-LDL). Po uplynutí 6 měsíců byly hodnoty 8-OHdG, karbonylové skupiny a LDL-ox sníženy v obou skupinách a hodnoty GSH/GSSH zvýšeny. Významné rozdíly byly pozorovány u obou skupin. Konzumace šťávy z citrusových plodů zlepšila biomarkery oxidačního stresu u pacientů s metabolickým syndromem. <sup>[43]</sup>

### **Exotické ovoce jako terapeutický doplněk u diabetu, obezity a metabolického syndromu**

Prevalence a závažnost obezity, diabetu typu II a výsledný metabolický syndrom se rychle zvyšuje. Úspěšné preventivní a léčebné strategie těchto život ohrožujících zdravotních potíží často přicházejí s nežádoucími vedlejšími účinky. Nutriční prvky jsou široce využívány v mnoha zemích jako prevence k zabránění nebo rozvoji metabolického syndromu. Ovoce je důležitá dietní složka, která obsahuje různé bioaktivní složky. U mnohých z těchto složek bylo prokázáno, že jsou užitečné pro řízení a léčbu různých chronických onemocnění, jako je cukrovka, obezita, rakovina a kardiovaskulární onemocnění. Ačkoliv výskyt exotického ovoce je regionálně omezen, mnoho odborných studií dokazuje, že exotické ovoce má schopnost zlepšit látkovou výměnu v těle a tím má pozitivní vliv na pacienta při léčbě diabetu a obezity. Cílem tohoto článku bylo přezkoumat úlohu exotického ovoce a jeho složek při regulaci metabolických funkcí, které mohou příznivě ovlivnit diabetes mellitus a obezitu. <sup>[44]</sup>

Liči	
antiadipocytární	Snížen přírůstek tělesné hmotnosti u pacientů, který koreluje s adipocyty
antihyperlipidemický/ dyslipidemický	Snížen celkový cholesterol, triacylglycerol, volné mastné kyseliny, leptin u diabetických potkanů II. typu
antihyperglykemický	Pokles hladiny glukózy v krvi u diabetických potkanů II. typu
protizánětlivý	Pokles TNF- $\alpha$ , zvýšená produkce prostaglandinu PGE2 u diabetických potkanů II. typu
antioxidační	Aktivita likvidující volné radikály je závislá na dávce, snížená hladina superoxid dismutasy a reaktivních forem kyslíku v adipocytech myší
ostatní	Glukózou indukovaná katarakta u pacientů je znázorněna prostřednictvím snížením aldoso-reduktasy <i>in vitro</i>

[44]

Durian	
antihyperlipidemický /dyslipidemický	Zlepšení lipidového profilu v plazmě u potkanů krměných stravou bohatou na cholesterol
antihyperglykemický	Snížení hyperglykémie a zlepšení křivky inzulinové reakce u pacientů u nichž se vyskytuje non-inzulin-dependentní diabetes mellitus
antioxidační	Vysoké hladiny celkových polyfenolů ve výsledné antioxidační kapacitě pacientů

[44]

<b>Žakie (Džekfrut)</b>	
antihyperglykemický	Zlepšení glukózové tolerance u normálních a diabetických pacientů
protizánětlivý	Potlačení lipopolysacharidů indukované produkci oxidu dusnatého a PGE2 v makrofázích RAW264.7 myši
antioxidační	Ethanolové extrakty mají antiradikálovou aktivitu (stanovení metodou DPPH), inhibují železitými ionty indukovanou peroxidaci lipidů v mozku potkana

[44]

<b>Mangostan</b>	
antiadipocytární	Pokles BMI, což je nepřímé měřítko adipocitů u lidských subjektů
antihyperlipidemický/ dyslipidemický	Snížené hladiny CRP u lidských subjektů
protizánětlivý	Snížením lipopolysacharidů indukovaná exprese prozánětlivých genů (TNF- $\alpha$ , IL-6, atd.) v primárních lidských adipocytech, inhibování oxidu dusnatého a uvolňování PGE2 v makrofázích RAW264.7
antioxidační	Xantony jako je mangostin prokázal obrovskou antioxidační kapacitu u pacientů

[44]

Acai	
antiadipocytární	Snížení specifického markeru adipocytů tj. PEPCK u pacientů
antihyperlipidemický/ dyslipidemický	Zlepšení přežití octomilek krmené stravou s vysokým obsahem tuků, zlepšení efektivity potravy u samic Fischer krmených stravou se zvýšeným obsahem cholesterolu
antihyperglykemický	Potlačení glukoneogenních genů ve stravě s vysokým obsahem tuku u octomilky
antioxidační	Vysoký obsah anthokyanů a polyfenolů nesmírně přispívá k antioxidační kapacitě pacientů

[44]

Goji	
antiadipocitární	Snížení tělesné hmotnosti u laboratorních potkanů u nichž se vyskytuje non-inzulin-dependentní diabetes mellitus
antihyperlipidemický/ dyslipidemický	Zlepšení lipidového profilu v plazmě u alloxanem indukované hyperlipidémie u potkanů u nichž se vyskytuje non-inzulin-dependentní diabetes mellitus
antihyperglykemický	Snížená hladina glukózy v krvi u alloxanem indukovaných diabetických potkanů
antioxidační	Vyplachovací aktivita superoxidu v játrech potkanů, zvýšené antioxidační markery, jako je superoxid dismutasa u zdravých dospělých

[44]



<b>Granátové jablko</b>	
antiadipocytární	Snížený přírůstek hmotnosti u CD-1 myších samců a zlepšení adipogeneze
antihyperlipidemický/ dyslipidemický	Snížení jaterního triacylglycerolu a hladin mononenasycených mastných kyselin u OLETF potkanů, 4 týdenní klinické studie zlepšily lipidový profil u hyperlipidemických subjektů
antihyperglykemický	Aktivace PPAR $\gamma$ a následná exprese PPAR $\gamma$ v 3T3-L1 pre-adipocytech pacientů
protizánětlivý	Značně snížená exprese vaskulárních zánětlivých markerů u pacientů, jako je trombospondin a TGF- $\beta$
antioxidační	Bohaté na polyfenolické antioxidanty, které potlačují oxidaci citlivých genů v místě stresu u pacientů
ostatní	Předcházení vysokého krevního tlaku u diabetických potkanů Ang II

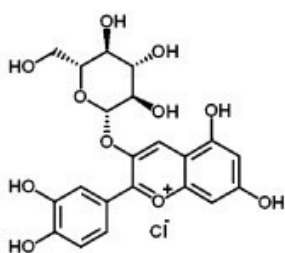
[44]

<b>Tomel</b>	
antihyperlipidemický/ dyslipidemický	Prokázal hypolipidemickou aktivitu u STZ-indukovaných diabetických potkanů
antihyperglykemický	Prokázal hypoglykemickou aktivitu u STZ-indukovaných diabetických potkanů
protizánětlivý	Celkový ochranný účinek proti oxidačnímu stresu související se zánětlivými procesy a diabetem u pacientů
antioxidační	Silné antioxidační účinky u pacientů při diabetických podmínkách

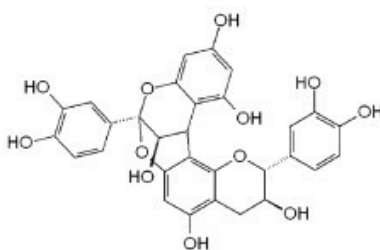
[44]

Avokádo	
antiadipocytární	Snížení tělesné tukové tkáně po energetické redukční dietě u lidí
antihyperlipidemický/ dyslipidemický	Snížení sérové hladiny celkového cholesterolu u lidí
antihyperglykemický	Udrží glykémii u pacientů u nichž se vyskytuje non-inzulin-dependentní diabetes mellitus
protizánětlivý	Potlačení oxidu dusnatého a cyklooxygenasy 2 v makrofágové buněčné linii u myší
antioxidační	Obrovská antioxidační kapacita prokázána u různých modelů

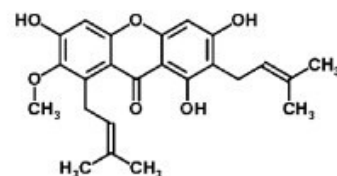
[44]



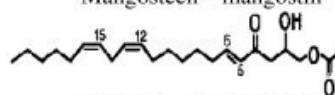
Acai - cyanidin 3-glucoside



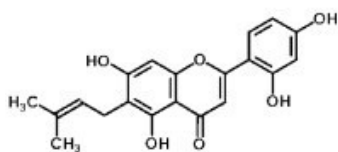
Persimmon - Proanthocyanidin



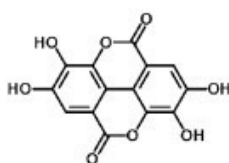
Mangosteen - mangostin



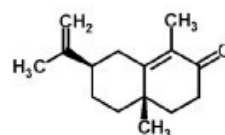
Avocado - Persenone A



Jackfruit - artocarpesin



Pomegranate - Ellagic Acid



Goji - cyperone

[44]

### **Účinek extraktu hroznových jader na krevní tlak u pacientů s metabolickým syndromem**

Studie zkoumala, zda extrakty z hroznových jader (GSE), které obsahují účinné vasodilatační fenolické sloučeniny, snižují krevní tlak u osob s metabolickým syndromem. Pacienti byli rozděleni do tří skupin: s placebem, GSE 150 mg/den, GSE 300 mg/den a léčeni po dobu čtyř týdnů. Sérové lipidy a hladina glukózy v krvi byla měřena na začátku a na konci studie. Krevní tlak byl zaznamenán za použití ambulantního monitorovacího zařízení na začátku a na konci léčby. Systolický a diastolický krevní tlak byl snížen po ošetření GSE ve srovnání s placebem. Nedošlo k žádným významným změnám lipidů v séru ani hodnot glukózy v krvi. Tato zjištění naznačují, že GSE by mohl být použit jako nutraceutikum u pacientů s metabolickým syndromem. <sup>[45]</sup>

### **Potenciální role katechinů obsažených v zeleném čaji v prevenci metabolického syndromu**

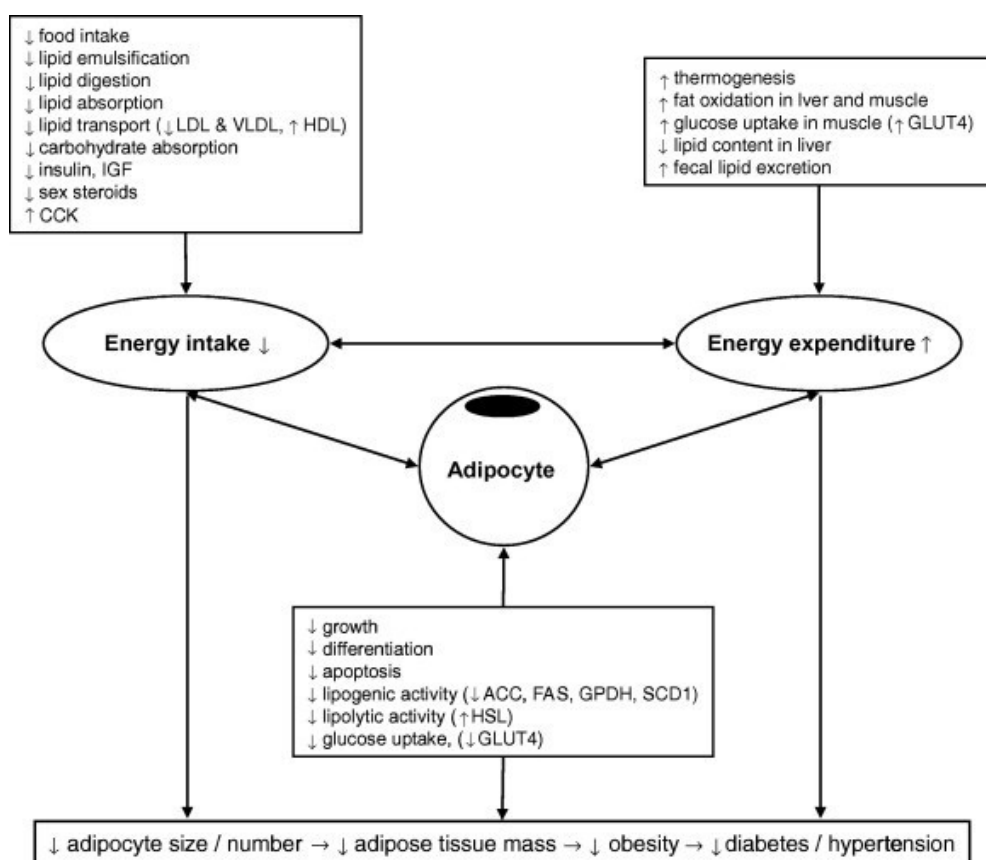
Metabolický syndrom představuje objevující se zdravotní zátěž pro vlády a poskytovatele zdravotní péče. Zvláště důležité jsou pro prevenci a včasné řízení metabolického syndromu podmínky životního stylu, fyzická aktivita a strava. Bylo prokázáno, že zelený čaj, když je konzumován denně, podporuje zdraví. Mnoho z prospěšných účinků zeleného čaje je spojených s obsahem katechinů, zejména (-)-epigallocatechin-3-gallátu (EGCG). Existují přesvědčivé důkazy ze studií *in vitro* a na zvířatech, které poskytují koncepty pro funkční mechanismy katechinů a jejich biologických pochodů. Stále větší počet studií provedených u lidí zkoumal účinky katechinů na metabolický syndrom a s ním související obezitu, diabetes typu II a kardiovaskulární rizikové faktory. Tento článek poskytuje ucelený přehled o klinických studiích zabývajících se potenciálními výhodami zeleného čaje zejména katechinů na metabolický syndrom.

Počet studií prováděných na lidech je v této oblasti stále omezen. Nicméně, většina lidských epidemiologických a intervenčních studií ukazují příznivé účinky

zeleného čaje nebo zeleného čaje bohatého na EGCG na regulaci hmotnosti, hladiny glukózy a kardiovaskulární rizikové faktory. Doposud nebyla stanovena optimální dávka.

Aktuální množství důkazů u člověka si zaslouží další pozornost. Díky dobře řízeným dlouhodobým studiím prováděných u lidí by pomohly být plně pochopeny ochranné účinky zeleného čaje na parametry související s metabolickým syndromem.

[46]



[46]

### **Doplněk stravy s rajčatovou šťávou u pacientů s metabolickým syndromem: Návrh na zmírnění škodlivých klinických faktorů**

Lykopen, karotenoid, je známý kvůli antioxidačním vlastnostem. Ale existuje málo informací o vztahu příjmu rajčatové šťávy a rizikových faktorů metabolického syndromu, jako je zánět, inzulinová rezistence a hyperlipidémie. V této studii bylo zkoumáno, zda suplementace rajčatovou šťávou má pozitivní nebo negativní důsledky na stav pacientů s metabolickým syndromem. Srovnávací studie byla provedena u dvaceti sedmi jedinců s diagnózou metabolického syndromu. Patnáct z nich použilo komerčně dostupnou rajčatovou šťávu 4x týdně po dobu dvou měsíců a dvanáct jedinců sloužilo jako kontrolní skupina. Několik parametrů metabolického syndromu bylo sledováno v obou skupinách (asymetrický dimethylarginin pro endoteliální funkci, TNF- $\alpha$  a IL-6 pro zánět, index inzulinové rezistence nalačno). Došlo k výraznému zlepšení postavení zánětu a endoteliální dysfunkce u pacientů, kterým byla podávána rajčatová šťáva. Bylo zaznamenáno výrazné zlepšení inzulinové rezistence a výrazný pokles LDL, spolu s mírným zvýšením HDL. Výsledky studie naznačují, že rajčatová šťáva zmírňuje rizikové faktory spojené s metabolickým syndromem. <sup>[47]</sup>

## **C) Obsahové látky s antioxidační aktivitou**

### **Antioxidační a protizánětlivé účinky kombinace kurkuminoid-piperinu u pacientů s metabolickým syndromem: Randomizovaná kontrolovaná studie a aktualizovaná metaanalýza**

#### **Souvislosti**

Oxidační stres a zánět byly navrženy jako vznikající složky u metabolického syndromu. Kurkuminoidy jsou přírodní polyfenoly se silnými antioxidačními a protizánětlivými vlastnostmi.

#### **Cíl**

Studium účinnosti suplementace biologicky dostupného přípravku kurkuminoidu na oxidační stres a zánět u pacientů s metabolický syndromem. Sekundárním cílem bylo provést metaanalýzu ze všech randomizovaných kontrolovaných studií s cílem odhadnout velikost účinku kurkuminoidů na plazmatickou koncentraci C-reaktivního proteinu.

#### **Metody**

V této randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii bylo náhodně rozděleno 117 jedinců s metabolickým syndromem do skupin: kurkuminoidy (n=59, vypadlo=9) nebo placebo (n=58; vypadlo=8) po dobu osmi týdnů. Kurkuminoidy byly podávány v denní dávce 1g a byly současně doplněny piperinem (10 mg/den), aby se zvýšila orální biologická dostupnost. Sérové aktivity superoxid dismutasy, koncentrace malondialdehydu a CRP byly měřeny na začátku a na konci studie. Co se týče významu CRP jako markeru rizik a rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, náhodnými efekty metaanalýzy klinických studií byl proveden odhad na celkový dopad koncentrace CRP díky kurkuminoidům. Robustnost metody pro odhad účinku byla hodnocena pomocí analýzy citlivosti leave-one-out.

## Výsledky

Suplementace kurkuminoid-piperinem výrazně zlepšila v séru aktivitu superoxid dismutasy ( $p < 0,001$ ), snížila malondialdehyd ( $p < 0,001$ ) a CRP ( $p < 0,001$ ) koncentraci ve srovnání s placebem. Kvantitativní syntéza dat odhalila významný vliv kurkuminoidů oproti placebo ve snižování cirkulujících koncentrací CRP (průměrný rozdíl:  $-2,20$  mg/l; 95 % interval spolehlivosti [CI]:  $-3,96$ ;  $-0,44$ ;  $p = 0,01$ ). Tento účinek byl robustní citlivostní analýzy.

## Závěr

Krátkodobá suplementace kurkuminoid-piperinem výrazně zlepšila oxidační a zánětlivý stav u pacientů s metabolickým syndromem. Kurkuminoidy mohou být považovány za přirozené, bezpečné a účinné léky snižující hladinu CRP. <sup>[48]</sup>

## Útlum inzulinové rezistence, metabolického syndromu a hepatálního oxidačního stresu díky resveratrolu u potkanů krmených fruktózou

Metabolický syndrom a oxidační stres jsou běžné komplikace diabetu typu II. Studie byla navržena tak, aby určila, zda resveratrol, široce používaný potravinový doplněk, může zvýšit citlivost na metabolické inzulinové komplikace a oxidační stres v játrech u potkanů krmených fruktózou. Samci potkanů Sprague Dawley (180-200g) byli rozděleni do čtyř skupin po 8 zvířatech. Inzulin rezistentní skupina (Dia) byla krmena 65 % fruktózy po dobu 8 týdnů, zatímco kontrolní skupina byla krmena 65 % kukuřičného škrobu. 10 mg/kg/den resveratrolu (Dia+Resv) nebo 300 mg/kg/den metforminu (Dia+Met) byly orálně podávány potkanům krmeným fruktózou po dobu 8 týdnů. Na konci podávacího rozvrhu měla Dia skupina rezistentní na inzulin zvýšenou hladinu glukózy v krvi, triglyceridů, kyseliny močové a hladinu oxidu dusnatého. Ve skupině Dia ve srovnání s kontrolní skupinou bylo pozorováno významné ( $p < 0,05$ ) zvýšení jaterních TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) a konjugovaných dienu, a významné ( $p < 0,05$ ) snížení jaterní superoxiddismutasy a vitamínu C. Podávání metforminu nebo resveratrolu významně ( $p < 0,05$ ) normalizovalo všechny změřené

metabolické parametry. Označený inzulin senzibilizující působení byl pozorován pouze ve skupině Dia+RESV. Podáváním metforminu se nepodařilo normalizovat zvýšené hladiny TBARS ani sníženou aktivitu superoxid dismutasy. Resveratrol ukázal slibnější účinek na parametry měřené v této studii. Útlum hepatálního oxidačního stresu u fruktózou krmených potkanů po podání resveratrolu byl ve srovnání s jinou skupinou spojen s významným ( $p < 0,05$ ) zvýšením faktoru Nrf2 na jaderné úrovni. Tato studie ukazuje, že resveratrol je účinnější než metformin při zlepšování citlivosti na inzulin, metabolického syndromu a hepatálního oxidačního stresu u fruktózou krmených potkanů. [49]

### **Účinek kyseliny lipové a terapie vitamínem E u jedinců s metabolickým syndromem**

Metabolický syndrom je spojen s abnormálním metabolismem glukózy a lipidů, inzulinovou rezistencí, se zvýšeným oxidačním stresem a prozánětlivou aktivitou, což zvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus typu II. a kardiovaskulárních onemocnění. Cílem této studie bylo zjistit antioxidační účinek  $\alpha$ -lipoové kyseliny (ALA), se suplementací nebo bez suplementace vitamínem E, na markery inzulinové rezistence, systémový zánět a na koncentraci esterifikovaných mastných kyselin (NEFA) v plazmě u jedinců s metabolickým syndromem. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, byly pacientům s metabolickým syndromem podávány ALA (600 mg/den,  $n=34$ ), vitamín E (100 IU/den,  $n=36$ ), a kombinace ALA s vitamínem E ( $n=41$ ), nebo placebo ( $n=40$ ) po dobu jednoho roku. Cirkulující koncentrace glukózy a inzulinu byly měřeny každé tři měsíce a NEFA, markery zánětu, adiponektin a vitamín E byly měřeny v šesti měsíčních intervalech. Plazmatická koncentrace NEFA se u pacientů, kterým byl podán samotný ALA ve srovnání s placebem snížila  $[-10 (-18, 0) \%]$  ( $p=0,05$ ) a u pacientů, kterým byl podáván ALA s nebo bez suplementace vitamínem E ve srovnání s těmi, kteří neobdrželi ALA se snížila  $[-8 (-14, -1) \% (95 \% CI)]$  ( $P=0,02$ ). Glukóza, insulin, homeostatické posouzení modelu inzulinové rezistence, adiponektin, a markery zánětu se v průběhu studie významně nezměnily. Tyto údaje naznačují, že



dlouhodobé léčení ALA může mírně snížit plazmatické koncentrace NEFA, ale nemá vliv na inzulin ani na hladinu glukózy u osob s metabolickým syndromem.<sup>[50]</sup>

#### 4. DISKUSE A ZÁVĚR

Cílem této diplomové práce bylo zpracovat výběr přírodních antioxidantů ovlivňujících metabolický syndrom. Při psaní rešerše jsem si uvědomila, že existuje mnoho rostlinných zástupců, jejichž obsahové látky mají příznivé účinky na lidský organismus. Jedná se zejména o významnou antioxidační aktivitu, proto je v současné době studium přírodních antioxidantů velmi oblíbené vzhledem k jejich pozitivní roli v předcházení i léčbě chorob, a proto se jedná o dynamickou oblast výzkumu.

Nespočetné množství rostlinných zástupců se využívá v medicíně již dlouho, ale mnoho se nachází teprve ve fázi testování. Experimentální a klinické studie ukazují, že velké množství rostlinných antioxidantů vykazuje široké spektrum účinků (antioxidační, antiadipocitární, antihyperglykemické, antihyperlipidemické a protizánětlivé atd.) a jejich použití v prevenci a léčbě metabolického syndromu se jeví jako slibné. Je však obtížné stanovit potřebnou terapeutickou dávku léčivého přípravku a zároveň obstát v experimentálních i klinických zkouškách. Používání antioxidantů totiž může přinášet i některá negativa, jimiž se zabýval např. článek profesora Opletala. Autoři se zmiňují o aplikaci antioxidantů, která je do jisté míry problémová: nadměrný přísun může působit prooxidačně, látky se nežádoucím způsobem mohou ukládat ve tkáních, případně může dojít k ovlivnění izoenzymových systémů CYP a metabolismu dalších látek. <sup>[51]</sup> Příčinami neuspokojivých klinických odezev přirozených antioxidantů se zabýval ve studii i MUDr. Hlúbik a popisuje, že jejich koncentrace ve tkáních po systémovém podání se jen relativně málo zvyšuje, a navíc za oxidačního stresu je jejich aktivita relativně pomalá. Doplnění jednoho či jen několika antioxidantů vede k vybočení z křehké rovnováhy v systému a hromadění některého, potenciálně toxického meziproduktu. <sup>[52]</sup>

U jedinců s metabolickým syndromem je rozhodující ovlivnit všechny mechanismy, což znamená zavedení zdravého životního stylu (dieta, fyzická aktivita, psychoterapie - sebedoposilování) a farmakoterapie. Jednou z možností je právě farmakologický přístup bez použití chemických léčiv, tedy fytoterapie (využití fytofarmak), která je pro organismus šetrnější a je eliminováno množství nežádoucích

účinků. V článku autora Nevrlky je pojednáno, že je třeba použít antihypertenziva, aby byl snížen krevní tlak, ale kdybychom včas podchytili vznikající hypertenzi, tak by se dala ovlivnit fytofarmaky (např. rostlina *Rosmarinus officinalis*).<sup>[15]</sup> Neméně významné je ovlivnění diabetu II. typu, kde by se dala použít např. rostlina *Vaccinium vitis-idaea*.

Do práce jsem zahrnula extrakty rostlin z celého světa, kulinářské rostliny a obsahové látky s antioxidační aktivitou. Nejvíce rostlin s antioxidační aktivitou se vyskytuje v čeledi Fabaceae, Asteraceae a Lamiaceae (viz Tab. č. 1 na str. 20, 21) a nejvíce obsahových látek s antioxidačním účinkem patří mezi flavonoidy, silice, třísloviny, alkaloidy a další (viz Tab. č. 2 na str. 22). Při zpracování odborných článků jsem zjistila, že většina pokusů se provádí na zvířatech, ale i u lidských subjektů a to *in vitro* i *in vivo*. Subjekty jsou buď postižení jednotlivými rizikovými faktory (ve většině případů obezitou), nebo přímo metabolickým syndromem. S obezitou souvisí dislipidémie, o které se v článku zmiňuje MUDr. Štulc a popisuje v něm použití hypolipidemik, statinů a fibrátů.<sup>[53]</sup> Je možné, že by použití hypolipidemické léčby nebylo nutné, kdyby správně a včas byly využity vybrané rostlinné extrakty či obsahové látky, jako např. rostlina *Lupinus luteus*. Rostlinné extrakty, kulinářské rostliny či obsahové látky jsou podávány v různém množství (individuální dle studie) a sleduje se vliv na klíčové faktory metabolického syndromu. Zaujalo mě, že mnoho kulinářských rostlin vykazuje antioxidační aktivitu a většinou jsou to plody nebo semena rostlin, které jsou volně dostupné, tedy je jednoduché je získat a setkáváme se s nimi při každodenní stravě.

Ve vyspělých zemích je metabolickým syndromem postiženo 20-30 % populace. V České republice postihuje zhruba třetinu mužů a žen. Metabolický syndrom se může vyskytovat i v těhotenství, což může ovlivnit zdárný průběh a ukončení těhotenství.

Výzkumy prokázaly důležitou úlohu volných radikálů v patogenezi této choroby. Existuje řada léků na chemické bázi, především antihypertenziv (diuretika,  $\beta$ -blokátory, blokátory Ca-kanálu, ACE inhibitory, AT1-blokátory), antiobezitik (sibutramin, orlistat) a hypolipidemik (statiny, fibráty), které účinně ovlivní jednotlivé faktory metabolického syndromu a oddálí vznik diabetu II. typu a kardiovaskulárních nemocí. Zatím však neexistuje žádný specifický lék, který by dokázal ovlivnit podstatu nemoci a následně všechny rizikové faktory související s tímto syndromem.

## 5. ABSTRAKT

Dlabajová D., Antioxidanty přírodního původu ovlivňující metabolický syndrom,

Diplomová práce 2015/2016, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, s. 61.

Nesčetné množství látek získaných z rostlin vyskytujících se po celém světě vykazuje antioxidační aktivitu, která zabraňuje vzniku volných radikálů. Tato aktivita může příznivě ovlivnit prevenci a léčbu rizikových faktorů metabolického syndromu. Výběr rostlin s tímto účinkem je uvedený v mé diplomové práci (např. *Salvia limbata*, *Lupinus luteus*, *Rosmarinus officinalis*, *Pueraria lobata* aj.), která je rozdělena na extrakty z rostlin, kulinářské rostliny a obsahové látky s významnou antioxidační aktivitou.

Klíčová slova: rostliny, antioxidanty, metabolický syndrom

## 6. ABSTRACT

Dlabajová D., Antioxidants of natural origin influencing metabolic syndrome,

Diploma thesis 2015/2016, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, pp. 61.

Large amounts of substances are extracted from plants found all over the world that show antioxidant activity, which prohibits the formation of free radicals. This activity could be beneficial in preventing and curing risk factors of metabolic syndrome. The selection of plants with this effect is shown in my diploma thesis (for example *Salvia limbata*, *Lupinus luteus*, *Rosmarinus officinalis*, *Pueraria lobata* etc.), which is divided into plant extracts, culinary plants and substances with significant antioxidant activity.

Keywords: plants, antioxidants, metabolic syndrome

## 7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine
ACE-inhibitory	Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
Akt kinasa	Protein kinasa B
ALA	$\alpha$ -lipoová kyselina
ALT	Alaninaminotransferasa
Apo	Apolipoprotein
AST	Aspartátaminotransferasa
AT1-blokátory	Blokátory angiotensinových receptorů typu 1
BMI	Index tělesné hmotnosti
CK	Kreatinkinasa
CRP	C-reaktivní protein
DPPH	Stanovení antiradikálové aktivity
FRAP	Stanovení antioxidační aktivity na principu redukce železitých komplexů
GSH/GSSH	Redukovaný/oxidovaný glutathion
HDL	Vysokodenzní lipoprotein
IC <sub>50</sub>	Hodnota inhibiční koncentrace
ICAM	Mezibuněčná adhezivní molekula
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleukin

LDL	Nízkodenzní lipoprotein
LXR	Jaterní X receptor
MS	Metabolický syndrom
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
NEFA	Esterifikované mastné kyseliny
NF- $\kappa$ b	Nukleární faktor
Nrf2	Transkripční faktor
ORAC	Stanovení eliminace kyslíkových radikálů na principu zhášení fluorescence
ox-LDL	Oxidovaný nízkodenzní lipoprotein
$P < 0,05$	Statistický průkazný rozdíl
PAI-1	Inhibitor plazminogenového aktivátoru
PEPCK	Fosfoenolpyruvátcarboxykinasa
PGE2	Prostaglandin E2
PON1	Paraoxonasa 1
PPAR	Receptory aktivované peroxisomovými proliferátory
SHBG	Sexuální hormony vázající globulin
TG	Triglyceridy
TGF	Transformující růstový faktor
TK	Krevní tlak

TNF	Tumor nekrotizující faktor
t-PA	Tkáňový aktivátor plazminogenu
VCAM	Cévní buněčná adhezivní molekula
VLDL	Velmi nízkodenzní lipoprotein
WHO	Světová zdravotnická organizace



## 8. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Gregório B. M., De Souza D. B., De Moraes Nascimento F. A., Pereira L. M., Fernandes-Santos C.: *The potential role of antioxidants in metabolic syndrome*, Current pharmaceutical design 2016;22(7):859-69.
- [2] Grattagliano I., Palmieri V. O., Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G.: *Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis*, The Journal of nutritional biochemistry 2008;19(8):491-504.
- [3] Abete I., Goyenechea E., Zulet M. A., Martínez J. A.: *Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components*, Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases 2011;21 Suppl 2:B1-15.
- [4] Cicero A. F., Colletti A.: *Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome*, Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology 2015;23(11):1134-44.
- [5] Lecour S., Lamont K. T.: *Natural polyphenols and cardioprotection*, Mini reviews in medicinal chemistry 2011; 11(14):1191-9.
- [6] Mika K.: Fytoterapia z pera lekára. Martin: Osveta, 2016. ISBN 978-80-8063-436-0. S. 23-36.
- [7] Svačina Š.: *Obezitologie a teorie metabolického syndromu*. Vyd. 1. Praha: TRITON, 2013. ISBN 978-80-7387-678-4. S. 182-264.
- [8] Svačina Š., Souček M., Šmahelová A., Češka R.: *Metabolický syndrom, Nové postupy*. Vyd. 1. Praha: Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-4092-8. S. 11-26.
- [9] Karen I., Souček M., Rosolová H., Sucharda P., Svačina Š., Vrablík M., Moravčíková D.: *Metabolický syndrom, Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014. ISBN 978-80-86998-70-1. S. 3-12.
- [10] Rosolová H., Matoulek M.: *Metabolický syndrom a prevence srdečně-cévních nemocí*. Vyd. 1. Praha: Mladá fronta, 2012. ISBN 978-80-204-2546-1. S. 7-27.
- [11] Perušičová J. a kol.: *Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom*. Praha: Maxdorf, 2012. ISBN 978-80-7345-272-8. S. 69-86.
- [12] Svačina Š. a kol.: *Poruchy metabolismu a výživy*. Vyd. 1. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-676-2. S. 227-242.

- [13] Rosolová H.: *Metabolický syndrom*, Remedia 2/2006, ročník XVI.S.130-132.
- [14] Bošanská L.: *Metabolický syndrom včera, dnes a zítra*. Zdraví Euro, Postgraduální medicína: Mladá fronta, 2016. [online]. 8.9.2010 [cit. 2016-07-30]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/metabolicky-syndrom-vcera-dnes-a-zitra-454142>
- [15] Nevrlík J., Souček M.: *Metabolický syndrom a hypertenze*, Remedia 2/2006, ročník XVI.S.146-151.
- [16] Češka R., Prusíková M.: *Lipidy, metabolický syndrom a ateroskleróza Základem je komplexní přístup*, Remedia 2/2006, ročník XVI.S.159-163.
- [17] Sucharda P.: *Metabolický syndrom, jeho diagnostika a možnosti léčby*. Medicína pro praxi : Český institut metabolického syndromu. [online]. 2010 [cit. 2016-07-30]. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/03/04.pdf>
- [18] Cífková a kol.: *Odhad kardiovaskulárního rizika metodou SCORE*. Státní zdravotní ústav. [online]. 2005 [cit. 2016-07-30]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/score>
- [19] Grundy S. M.: *Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome*. Springer, 2011.ISBN 978-1-4419-5838-9.S.1-27.
- [20] Jahodář L.: *Farmakobotanika, semenné rostliny*.Vyd.1.Praha.2006.ISBN 80-246-1225-9.S.15-222.
- [21] Grulich V.: *CARALLUMA FLAVA N. E. Br.Botany*. [online]. 2.12.2015 [cit. 2016-08-29]. Dostupné z: <http://botany.cz/cs/caralluma-flava/>
- [22] Hoskovec L.: *LUPINUS LUTEUS L.Botany*. [online]. 7.2.2016 [cit. 2016-08-29]. Dostupné z: <http://botany.cz/cs/lupinus-luteus/>
- [23] Xinrong Y.: *Encyclopedic Reference of Traditional Chinese Medicine*.Springer, 2003.ISBN 978-3-662-05177-1.S.75.
- [24] Abdelly C., Öztürk M., Ashraf M., Grignon C.: *Biosaline Agriculture and High Salinity Tolerance*.Springer, 2008.ISBN 978-3-7643-8553-8.S.149.
- [25] Dutt H. C., Singh S., Avula B., Khan I. A., Bedi Y. S.: *Pharmacological review of Caralluma R.Br. with special reference to appetite suppression and anti-obesity*, Journal of medicinal food 2012;15(2):108-19.

- [26] Talukdar S. N., Hossain M. N.: *Phytochemical, Phytotherapeutical and Pharmacological Study of Momordica dioica*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2014;ID 806082.
- [27] Gohari A. R., Saeidnia S., Malmir M., Hadjiakhoondi A., Ajani Y.: *Flavones and rosmarinic acid from Salvia limbata*, Natural product research 2010;24(20):1902-6.
- [28] Harris C. S., Burt A. J., Saleem A., Le P. M., Martineau L. C., Haddad P. S., Bennett S. A., Arnason J. T.: *A single HPLC-PAD-APCI/MS method for the quantitative comparison of phenolic compounds found in leaf, stem, root and fruit extracts of Vaccinium angustifolium*, Phytochemical analysis 2007;18(2):161-9.
- [29] Astell K. J., Mathai M. L., McAinch A. J., Stathis C. G., Su X. Q.: *A pilot study investigating the effect of Caralluma fimbriata extract on the risk factors of metabolic syndrome in overweight and obese subjects: a randomised controlled clinical trial*, Complementary therapies in medicine 2013;21(3):180-9.
- [30] Gurrola-Díaz C. M., García-López P. M., Sánchez-Enríquez S., Troyo-Sanromán R., Andrade-González I., Gómez-Leyva J. F.: *Effects of Hibiscus sabdariffa extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy)*, Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology 2010;17(7):500-5.
- [31] Nagarani G., Abirami A., Siddhuraju P.: *A comparative study on antioxidant potentials, inhibitory activities against key enzymes related to metabolic syndrome, and anti-inflammatory activity of leaf extract from different Momordica species*, Food Science and Human Wellness 2014;3(1):36-46.
- [32] Yu L., Cai W., Zhang Y., Feng L., Huang C.: *Red bayberry extract prevents high-fat diet-induced metabolic disorders in C57BL/6 mice*, Journal of Functional Foods 2015;14:278-288.
- [33] Xu M. E., Xiao S. Z., Sun Y. H., Zheng X. X., Ou-Yang Y., Guan C.: *The study of anti-metabolic syndrome effect of puerarin in vitro*, Life sciences 2005;77(25):3183-96.
- [34] Hassani F. V., Shirani K., Hosseinzadeh H.: *Rosemary (Rosmarinus officinalis) as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: a review*, Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology 2016;389(9):931-49.
- [35] Villiger A., Sala F., Suter A., Butterweck V.: *In vitro inhibitory potential of Cynara scolymus, Silybum marianum, Taraxacum officinale, and Peumus boldus on key enzymes relevant to metabolic syndrome*, Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology 2015;22(1):138-44.

- [36] Pilar B. C., Da Costa Güllich A. A., Ströher D. J., Zuravski L., Mezzomo J., Coelho R. P., Faoro D., Da Costa Escobar Piccoli J., Manfredini V.: *28-days dietary supplementation with golden flaxseed improves biochemical and oxidative parameters in patients with metabolic syndrome*, Journal of Functional Foods 2014;10:232-242.
- [37] Harisa G.I., Alanazi F. K.: *The beneficial roles of Lupineus luteus and lifestyle changes in management of metabolic syndrome: A case study*, Saudi pharmaceutical journal 2015;23(6):712-5.
- [38] Song H., Han W., Yan F., Xu D., Chu Q., Zheng X.: *Dietary Phaseolus vulgaris extract alleviated diet-induced obesity, insulin resistance and hepatic steatosis and alters gut microbiota composition in mice*, Journal of Functional Foods 2016;20:236-244.
- [39] Kowalska K., Olejnik A.: *Beneficial effects of cranberry in the prevention of obesity and related complications: Metabolic syndrome and diabetes – A review*, Journal of Functional Foods 2016;20:171-181.
- [40] Vendrame S., Daugherty A., Kristo A. S., Riso P., Klimis-Zacas D.: *Wild blueberry (Vaccinium angustifolium) consumption improves inflammatory status in the obese Zucker rat model of the metabolic syndrome*, The Journal of nutritional biochemistry 2013;24(8):1508-12.
- [41] Dalar A., Konczak I.: *Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia*, Industrial Crops and Products 2013;44:383-390.
- [42] Ihm S. H., Jang S. W., Kim O. R., Chang K., Oak M. H., Lee J. O., Lim D. Y., Kim J. H.: *Decaffeinated green tea extract improves hypertension and insulin resistance in a rat model of metabolic syndrome*, Atherosclerosis 2012;224(2):377-83.
- [43] Bernabé J., Mulero J., Cerdá B., García-Viguera C., Moreno A. D., Parra S., Avilés F., Gil-Izquierdo A., Abellán J., Zafrilla P.: *Effects of a citrus based juice on biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome patients*, Journal of Functional Foods 2013;5(3): 1031–1038.
- [44] Devalaraja S., Jain S., Yadav H.: *Exotic Fruits as Therapeutic Complements for Diabetes, Obesity and Metabolic Syndrome*, Food research international 2011;44(7):1856-1865.
- [45] Sivaprakasapillai B., Edirisinghe I., Randolph J., Steinberg F., Kappagoda T.: *Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome*, Metabolism: clinical and experimental 2009;58(12):1743-6.
- [46] Thielecke F., Boschmann M.: *The potential role of green tea catechins in the prevention of the metabolic syndrome - a review*, Phytochemistry 2009;70(1):11-24.

- [47] Tsitsimpikou C., Tsarouhas K., Kioukia-Fougia N., Skondra C., Fragkiadaki P., Papalexis P., Stamatopoulos P., Kaplanis I., Hayes A. W., Tsatsakis A., Rentoukas E.: *Dietary supplementation with tomato-juice in patients with metabolic syndrome: a suggestion to alleviate detrimental clinical factors*, Food and chemical toxicology 2014;74:9-13.
- [48] Panahi Y., Hosseini M. S., Khalili N., Naimi E., Majeed M., Sahebkar A.: *Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis*, Clinical nutrition 2015;34(6):1101-8.
- [49] Bagul P. K., Middela H., Matapally S., Padiya R., Bastia T., Madhusudana K., Reddy B. R., Chakravarty S., Banerjee S.K.: *Attenuation of insulin resistance, metabolic syndrome and hepatic oxidative stress by resveratrol in fructose-fed rats*, Pharmacological research 2012;66(3):260-8.
- [50] Manning P. J., Sutherland W. H., Williams S. M., Walker R. J., Berry E. A., De Jong S. A., Ryalls A. R.: *The effect of lipoic acid and vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome*, Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases 2013;23(6):543-9.
- [51] Opletal L., Chlebek J., Macáková K., Benešová N., Hošťálková A., Cahlíková L.: *Antioxidanty a degenerativní onemocnění*, Praktické lékařství 2013;9(3):135-138.
- [52] Hlúbik P., Strítecká H., Fajfrová J.: *Antioxidanty v klinické praxi*, Interní medicína 2006;2:79-81.
- [53] Štulc T.: *Hypolipidemická léčba a metabolický syndrom*, Interní medicína 2006;5:223-226.